

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année 1961 — N° 57

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
CLINIQUE ET THÉRAPEUTIQUE DES
MÉNINGITES TUBERCULEUSES
DE L'ENFANT

(Étude statistique de 200 cas)

THÈSE

présentée à la

**FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON**

et soutenue publiquement le 7 Avril 1961

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

TERREL Yves

né le 21 mars 1936, à Vence (Alpes-Maritimes)



ASSOCIATION TYPOGRAPHIQUE LYONNAISE
LYON, 12, rue de la Barre — 85 bis, cours Tolstoï, VILLEURBANNE
A. GERPHAGNON, Directeur

1961

**Contribution à l'étude
clinique et thérapeutique des
méningites tuberculeuses de l'enfant**

(Étude statistique de 200 cas)

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année 1961 — N° 57

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE CLINIQUE ET THÉRAPEUTIQUE DES MÉNINGITES TUBERCULEUSES DE L'ENFANT

(Étude statistique de 200 cas)

THÈSE

présentée à la

**FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON**

et soutenue publiquement le 7 Avril 1961

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

TERREL Yves

né le 21 mars 1936, à Vence (Alpes-Maritimes)



ASSOCIATION TYPOGRAPHIQUE LYONNAISE
LYON, 12, rue de la Barre — 85 bis, cours Tolstoï, VILLEURBANNE
A. GERPHAGNON, Directeur

1961

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen honoraire : M. J. LEPINE.

Doyen : M. H. HERMANN, Correspondant de l'Institut.

Assesseur : M. M. LEVRAT.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. COLLET, GUIART, PATEL, LEPINE, TRILLAT,
MOURIQUAND, MAZEL, GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY.

PROFESSEURS

Physiologie
Clinique urologique.....
Physique biologique.....
Clinique neuro-psychiatrique et hygiène mentale..
Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire.
Chimie organique et toxicologie.....
Clinique chirurgicale B.....
~~Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie~~
~~sociale~~
Clinique médicale B.....
Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires.....
Clinique médicale C.....
Chimie biologique et médicale.....
Clinique chirurgicale A.....
Clinique de chirurgie orthopédique et de chirurgie
infantile
Pharmacie galénique et matière médicale.....
Clinique gynécologique.....
Clinique obstétricale.....
Médecine du travail.....
Clinique médicale A.....
Hygiène et action sanitaire et sociale.....
Clinique stomatologique.....
Clinique médicale infantile et hygiène du premier
âge
Biologie médicale et pharmacodynamie.....
Botanique et cryptogamie.....
Clinique chirurgicale C.....
Chimie analytique pharmaceutique.....
Pharmacie et pharmacologie.....
Médecine légale et déontologie.....
Parasitologie et pathologie exotique.....
Clinique oto-rhino-laryngologie et d'audio-phono-
logie
Clinique ophtalmologique.....
Clinique de dermatologie, syphiligraphie et allerge-
logie
Clinique de pneumo-ptisiologie.....
Clinique traumatologique des membres.....
Cancérologie
Anatomie pathologique.....
Pathologie générale et expérimentale.....
Anatomie
Pathologie chirurgicale.....
Thérapeutique
Pathologie médicale.....
Physio-pathologie des voies respiratoires.....
Histologie
Radiologie
Clinique des maladies infectieuses.....
Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie
sociale
Bactériologie

MM. HERMANN.
CIBERT.
PONTIUS (Beyrouth).
DECHAUME.
ROCHET.
CHAMBON.
WERTHEIMER.

BELORE.
PAUPERT-RAVAULT.
FROMENT.
CROIZAT.
ENSELME.
MALLET-GUY.

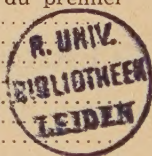
GUILLEMINET.
REVOL.
POLLOSSON.
PIGEAUD.
BOURRET.
LEVRAT.
SOHIER.
DUCLOS.

BERNHEIM.
JOURDAN.
NETIEN.
BERTRAND.
BADINAND.
DREVON.
ROCHE.
COUDERT.

MOUNIER-KUHN.
PAUFIQUE.

THIERS.
BRUN.
CREYSSEL Jean.
DARGENT.
GUICHARD.
GIRARD Paul.
LATARJET.
PEYCELON.
GIRARD Marcel.
VACHON.
GALY.
KEHL.
PAPILLON.
JEUNE.

GONIN.
MONNET.



PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Physique nucléaire appliquée à la médecine.....	MM. BERGER.
Technologie pharmaceutique.....	DORCHE.

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Obstétrique	MM. BANSSILLON.
Parasitologie	ROMAN.
Bactériologie	BERTOYE.
Physiologie	CIER J.-François.
Physiologie	CHATONNET.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Chimie organique et toxicologie.....	MM. PERROT Louis.
Anatomie pathologique.....	FEROLDI Jacques.
Pharmacie et pharmacologie.....	CIER André.
Chimie biologique et médicale.....	CREYSSSEL Roger.
Anatomie	DUROUX Emile.
Thérapeutique	BRETTE René.
Histologie	DUMONT L.-P.
Hygiène	THIVOLET Jean.
Parasitologie	GARIN Jean-Paul.
Physique	MORET Robert.
Botanique et cryptogamie.....	ODDOUX Lucien.

AGREGES EN EXERCICE

Neuro-chirurgie, chargé d'enseignement.....	MM. LECUIRE.
Obstétrique	MATHIEU Jacques.
Orthopédie	MARION Joseph.
Propédeutique médicale, chargé d'enseignement....	PONT Maurice.
Pathologie médicale, chargé d'enseignement.....	VIGNON Georges.
Pathologie médicale, chargé d'enseignement.....	REVOL Louis.
Pathologie chirurgicale, chargé d'enseignement....	JAUBERT de BEAUJEU.
Médecine générale.....	TRAEGER Jules.
Propédeutique chirurgicale, chargé d'enseignement.	GUILLEMIN Georges.
Obstétrique, chargé d'enseignement.....	BURTHIAULT René.
Pédiatrie, puériculture, chargé d'enseignement....	FRANÇOIS René.
Médecine générale.....	GUINET Paul.
Pathologie chirurgicale.....	SAUTOT Jean.
Chirurgie générale.....	MARION Pierre.
Chirurgie générale.....	MICHAUD Pierre.
O. R. L.....	GIGNOUX Marcel.
Stomatologie	FREIDEL Charles.
Médecine générale.....	PLAUCHU Marcel.
Pathologie médicale, chargé d'enseignement.....	DEVIC Michel.
Médecine légale, chargé d'enseignement.....	COLIN Marcel.
Neurologie, chargé d'enseignement.....	GUYOTAT Jean.
Obstétrique, chargé d'enseignement.....	DUMONT Martial.
Urologie, chargé d'enseignement.....	DURAND Louis-Noël.
Chirurgie générale.....	FRANCILLON J.
Médecine générale.....	DESPIERRES Ch.
Chirurgie générale, chargé d'enseignement.....	de MOURGUES G.
Chirurgie générale.....	SAUBIER Eugène.
Dermatologie	COLOMB Daniel.
Médecine du travail.....	TOLOT François.
Neurologie, psychiatrie.....	SCHOTT Bernard.
Ophtalmologie	BONAMOUR G.

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. JEUNE, *président.*

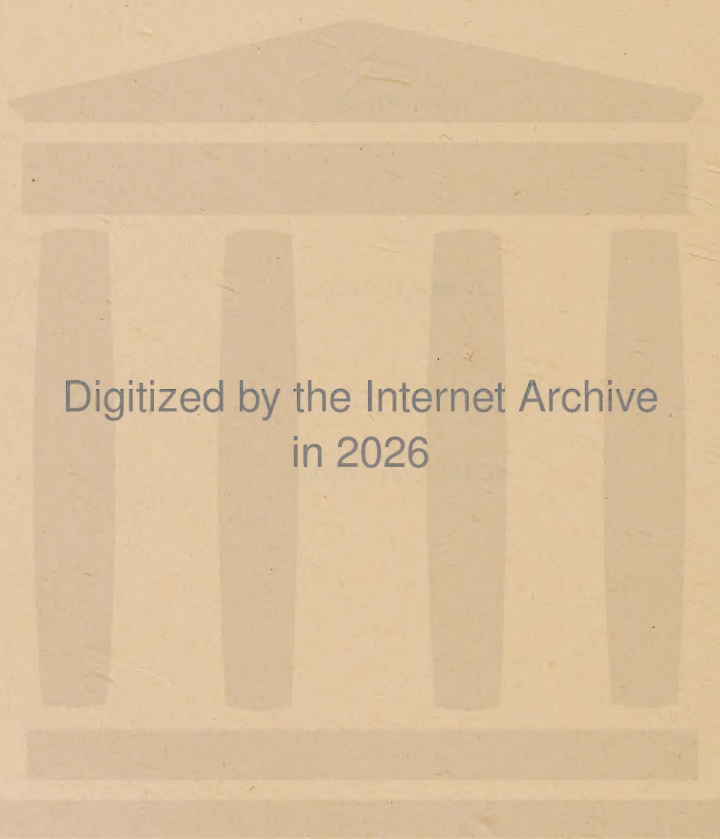
MM. MONNET, BERTOYE, FRANÇOIS, *membres du jury.*

JE DÉDIE CE TRAVAIL :

A MA FEMME.

A MES PARENTS.

A TOUS LES MIENS.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR JEUNE.

Il a eu la bonté de nous confier ce sujet
et nous a toujours aimablement accueilli et
conseillé dans nos recherches.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BERNHEIM.

Nous tenons à le remercier de nous avoir
admis dans son service lors de l'élaboration
de cette thèse.

A NOS JUGES :

MONSIEUR LE PROFESSEUR MONNET.

MONSIEUR LE PROFESSEUR BERTOYE.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ FRANÇOIS.

Ils ont accepté avec bienveillance de constituer notre jury.

Nous les assurons de nos sentiments de reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR BETHENOD.

Il nous a aidé et précédé dans ce travail.
Qu'il veuille trouver ici, en remerciement de
sa précieuse collaboration l'expression de
notre sincère gratitude.

INTRODUCTION

Il a semblé, après l'apparition de la streptomycine en 1947, puis de l'isoniazide en 1952, enfin des corticoïdes en 1954, que l'histoire de la méningite tuberculeuse était terminée

Depuis la première de ces dates, le nombre des méningites tuberculeuses hospitalisées chaque année s'est progressivement réduit.

Un élément de comparaison nous est fourni par les données de la thèse de M^{me} ROBERT (Lyon, 1953), qui portait sur 225 cas de méningite tuberculeuse de l'enfant hospitalisés dans le service de Pédiatrie de Lyon. Le nombre des méningites tuberculeuses de l'enfant, hospitalisées à Lyon en 1947, était de 44. Le nombre de celles traitées en 1959 est de 18.

Parallèlement, le pourcentage de guérisons, presque nul avant la streptomycine, et qui n'était dû qu'aux seules possibilités de défense naturelle du malade, est passé à 30 % en 1947, ce qui était un miracle. Depuis, l'amélioration progressive des techniques de traitement, l'utilisation des voies d'administration les plus actives, la mise au point des doses nécessaires, ont fait passer progressivement ce taux de survie à 55 % en 1951. Et l'isoniazide est apparu, le plus efficace des antituberculeux. Les résultats dépassaient les espérances. On guérissait alors 60, 70, 80 % des malades. Les corticoïdes utilisés favorisaient encore cette progression.

On était alors en droit de penser que la méningite tuberculeuse pouvait devenir une maladie dont on guérit presque toujours. Comme le chloramphénicol guérissait la majorité des typhoïdes, on pensait que l'isoniazide guérirait presque toutes les méningites tuberculeuses.

Il n'en a rien été. Les succès thérapeutiques ont rendu les médecins plus exigeants. On ne se contente plus de 80 % de guérisons. On voudrait éliminer des séquelles qui sont plus fréquentes actuellement. Pourquoi est-il difficile d'aller plus loin ? C'est l'histoire de la méningite avec ses incidents, ses accidents qu'il faut envisager pour le comprendre.

200 enfants ont été hospitalisés dans les services de Pédiatrie de Lyon depuis 1952.

La clinique médicale infantile du Prof. BERNHEIM à l'Hôpital E.-Herriot, les services du D^r JEUNE et du D^r MONNET à l'hôpital Debrousse, ont ainsi traité 150 grands enfants et 50 nourrissons.

L'étude d'ensemble des observations de ces 200 cas a permis de replacer la méningite tuberculeuse dans son contexte et l'étude de l'étiologie a apporté des éléments classiques, mais toujours intéressants quant aux conséquences pratiques qui en découlent.

Le diagnostic n'a pas toujours été facile. S'il est des cas sans problèmes, il en est d'autres beaucoup plus épineux, pour lesquels tous les moyens de diagnostic clinique et paraclinique sont nécessaires.

La thérapeutique a bien évolué depuis 1952 et l'étude de ses modalités d'application depuis cette année, comparés aux résultats, a permis la constatation d'un point très important : le traitement local ne doit pas être systématique.

Les mêmes résultats seront étudiés sous un autre angle : celui du pronostic. Pourquoi ne pouvons-nous pas toujours guérir une méningite tuberculeuse ? Les indications thérapeutiques actuelles et l'étude de la prophylaxie apporteront des solutions à ce problème.

ETIOLOGIE

I. — Le contage a été systématiquement recherché pour tout enfant hospitalisé.

Il n'a été retrouvé, cependant, de façon certaine, que 96 fois, soit dans 48 % des cas.

Ainsi : chez les 50 nourrissons, 29 contages (soit 58 % des cas) ont été retrouvés. Ces 29 contages étaient tous d'origine familiale.

Chez les 150 grands enfants, par contre, l'origine du bacille n'a été mise en évidence que 67 fois, c'est-à-dire dans 38,6 % des cas.

De ces 67 contages, il en est 38 d'origine familiale. Pour mettre en évidence de façon plus claire le rôle important du milieu familial dans la contamination, disons que sur les 96 contages connus, 85 enfants ont été contaminés par des parents proches, surtout par le père, qui en porte la responsabilité dans 46 cas (48 %).

En regard de cette source importante de bacilles, le contage scolaire est presque nul : un cas seulement. Il est, cependant, 104 méningites dont l'origine n'a pas été prouvée, soit : 83 grands enfants et 21 nourrissons. Et, pour ces 83 grands enfants, il est certain qu'une recherche doit être beaucoup plus étendue et approfondie, le contage ayant alors des origines possibles beaucoup plus dispersées.

Il y a parfois plusieurs membres contagieux et porteurs de bacilles dans une même famille. Tous ont pu contaminer l'enfant, mais l'origine réelle n'est pas prouvée. Enfin, il est d'autres cas litigieux, et il est possible que certains enfants, dont nous venons de parler, aient été contaminés d'une façon autre que celle qui a été découverte.

En témoigne l'observation de ce garçon dont un oncle était tuberculeux, mais dont la méningite avait été provoquée par un bacille bovin. Cet enfant était en contact fréquent avec son oncle, ce qui n'a pas empêché la contamination par un produit laitier. Ce cas sera d'ailleurs envisagé plus en détail ultérieurement.

II. — Quelle est la situation de la méningite dans la maladie tuberculeuse de nos 200 cas ?

Certains enfants avaient eu une primo-infection antérieure dépistée ou non, d'autres n'en étaient pas à leur premier ennui grave, d'autres

semblaient entrer dans la tuberculose par une dissémination hématogène importante d'emblée. Enfin, quelques-uns avaient été traités de façon préventive ou curative.

1° Les méningites hospitalisées ayant eu une PRIMO-INFECTION ANTÉRIEURE certaine, dépistée lors de l'atteinte, confirmée par le contrôle radiologique d'entrée, étaient au nombre de 60, c'est-à-dire 4 nourrissons (8 %) et 56 grands enfants (37,2 %).

Le délai moyen de l'atteinte méningée après la primo-infection était, pour ces 60 cas, de treize mois. Cependant, là encore, ce chiffre doit être dédoublé pour être plus précis, car il est fait de 15 atteintes méningées avant eu lieu entre deux et sept ans après la primo-infection, avec délai moyen de plus de trois ans, et de 45 méningites apparues dans un délai de un à dix-huit mois après le virage des réactions tuberculiniques, la moyenne étant pour ceux-ci entre le cinquième et le sixième mois après la primo-infection. Parmi ces enfants ayant eu un virage de cuti repéré, il y en a 13 qui avaient une image thoracique normale lors de la primo-infection à la radioscopie ou à la radiographie ; 11 autres avaient une cuti positive et, malgré la notion connue d'une négativité antérieure assez récente, n'avaient pas eu de radiographie pulmonaire ni même de radioscopie de contrôle.

Certains parents n'ont pas pu donner de précisions au sujet des radiographies faites lors de la primo-infection : ainsi, 5 enfants avaient eu une radiographie de contrôle dont les résultats ne sont pas connus ; enfin les 31 autres enfants avaient, lors de leur virage, une image pulmonaire pathologique.

Le point essentiel que l'on peut critiquer dans le début de la tuberculose de ces enfants est celui-ci : de ces 60 enfants ayant été atteints, il en est 40 qui n'avaient eu strictement aucun traitement. Les 20 autres forment un groupe plus hétérogène dans lequel sont comprises les quelques primo-infections ayant été soi-disant traitées, c'est-à-dire par quelques mois de P.A.S. ou quelques jours de streptomycine. Aucune de ces primo-infections n'a été traitée correctement. Non seulement cela, mais deux d'entre eux, atteints de miliaire, n'avaient pas eu de ponction lombaire de contrôle, et le schéma thérapeutique suivi pour eux était un peu trop simple dans le cas d'une dissémination hématogène.

Dans ce groupe de 20 enfants dits traités, il y a cependant ceux dont la méningite n'était déjà plus la première manifestation après le virage de cuti et qui avaient été traités, mais dont les lésions tuberculeuses n'étaient sans doute pas toutes stérilisées. Leurs cas seront étudiés ultérieurement. De tous ces enfants ayant eu une primo-infection repérée, quelques-uns avaient une radiographie normale lors de leur hospitalisation.

Le nombre des enfants dont la primo-infection était passée inaperçue ou dont la méningite était la première manifestation clinique s'élève ainsi à 140 (70 %), soit 46 nourrissons, c'est-à-dire 92 %, et 94 grands enfants sur 150 (63 %).

Cependant, si 37 de ces malades avaient une image thoracique normale (25 % des primo-infectés connus), tous les autres présentaient des images pulmonaires caractéristiques.

Le tableau suivant donne une idée des lésions radiologiques lors de l'hospitalisation des enfants :

	GRANDS	NOURRISSONS	TOTAL	%
Radios non faites (DC précoce).....	2	2	4	2,8
Image thoracique normale.....	31	5	36	25,6
Calcification	1	1	2	1,4
Adénopathies médiastinales isolées....	27	11	38	27
Miliaires	7	5	12	8,5
Associations image parenchyme + adénopathies	12	10	22	15,6
Miliaire + adénopathies.....	12	9	21	15,6
Parenchyme + adénopathie + miliaire.	2	3	5	3,3

Dans 27 cas, il y avait une image de complexe pulmonaire très évocatrice. sans parler des 34 images de miliaires isolées ou accompagnées d'adénopathies.

L'étude des résultats de cutis antérieures pour ces 140 cas montre que nous n'avons aucune notion de ce qu'elle était dans 95 cas, soit 43 nourrissons sur les 46, et 52 grands enfants. Le résultat est inconnu, soit que les parents ne le sachent pas ou que la précédente cuti ait été très antérieure, soit encore, ce qui a été vu pour plusieurs enfants, que la cuti n'ait jamais été faite.

La comparaison des résultats de la lecture de cuti à l'entrée et des tests antérieurs fait apparaître 39 virages récents non dépistés. De plus, 4 cutis ou tests cutanés sont restés négatifs alors que la méningite était évidente. Mais son origine tuberculeuse n'était pas encore prouvée. Pour deux de ces enfants, les tests se sont positivés au cours de l'évolution.

Dans un même ordre d'idées, l'étude des films pulmonaires de ces 140 enfants, dont la primo-infection n'était pas connue, montre que, dans 36 cas, l'image thoracique était normale.

2° Le stade de leur primo-infection était dépassé depuis quelque temps, 4 enfants avaient présenté, entre celle-ci et leur méningite tuberculeuse, UNE AUTRE ATTEINTE : il s'agit, dans ces 4 cas, d'une ostéo-arthrite tuberculeuse. En voici les observations :

OBSERVATION 650. — Pa... N.-J., 3 ans, est hospitalisé, le 28 novembre 1953, à l'hôpital Debrousse, dans le service du Dr JEUNE. A la suite de contagés répétés, cet enfant commence sa carrière tuberculeuse au mois de mai 1951. par une

miliaire, traitée à Metz. Nous ne savons au sujet de son traitement à cette époque que ceci : il a reçu 60 grammes de streptomycine et du P.A.S. Aucune autre précision n'a été obtenue.

En janvier 1952, est dépistée une ostéo-arthrite tibiotalarsienne bilatérale, et une atteinte du genou gauche. Pas de précision sur la durée du traitement ni sur ses modalités.

Cet enfant en est donc, à son hospitalisation en novembre 1953, à sa troisième atteinte grave. Notons que les contagés avec oncle et tante bacillaires contagieux se sont poursuivis. Le diagnostic est fait dix jours après l'apparition des premiers symptômes.

L'aspect clinique est alors classique. Les examens de laboratoire confirment :

Liquide céphalo-rachidien :

— 540 éléments blancs dont 95 % de lymphocytes ;

— Sucre : 0,58 ;

— Albumine : 0,60.

La culture est négative, mais l'inoculation revient positive.

La radiographie montre un aspect de ramette séquellaire de miliaire. On découvre alors, sur le film pulmonaire, la présence d'une ostéo-arthrite tuberculeuse de la colonne, au niveau de la dixième vertèbre dorsale. L'interrogatoire prouve alors que les troubles liés à cette atteinte sont antérieurs à la méningite et ont commencé en avril 1952. Ils se situent donc un peu après l'ostéo-arthrite des chevilles et du genou.

L'enfant est traité, pendant sept mois, par des injections intra-rachidiennes de streptomycine : 12,5 mgr. alors qu'il reçoit par voie générale :

0,75 grammes de streptomycine par jour en intramusculaires ;

200 puis 250 milligrammes d'isoniazide par jour par voie orale.

L'enfant est parti de l'hôpital au septième mois du traitement, la formule du liquide céphalo-rachidien s'étant normalisée après trois mois. Il était donc guéri, mais le traitement, encore en cours, devait être poursuivi. Ceci a dû être fait par l'hôpital local. Les nouvelles récentes de cet enfant étaient excellentes et montraient une guérison sans séquelles de la méningite. Il semble, au dire de ses parents, que malgré ses cinq atteintes tuberculeuses successives (soit primo-infection, miliaire, ostéo-arthrites des chevilles et du genou, mal de Pott et méningite) cet enfant aille actuellement très bien.

Les trois autres observations sont semblables mais le microbe en cause se montrait malgré tout moins acharné sur le même individu.

— Ainsi G... M.-Ch. (D^r MONNET, 520, Hôpital Debrousse), âgée de 5 ans et demi, est hospitalisée en juin 1952. Elle a eu une primo-infection au début de l'année 1949 à laquelle a succédé, à la fin de la même année, un mal de Pott dit guéri depuis le mois de juillet 1951.

— M... M.-Ch. (Hôpital Debrousse, D^r MONNET, 1177), âgée de 8 ans lors de son hospitalisation en 1953, avait présenté, en 1951, une coxalgie droite traitée pendant quatorze mois à Giens.

— De même, G... P., âgé de 10 ans (Observation D^r MONNET, 1306, Hôpital Debrousse), entré pour méningite tuberculeuse en 1953, avait été traité, de 1947 à 1952 à Giens, pour un mal de Pott lombo-sacré.

3° Quelles relations, au cours de la maladie tuberculeuse, existe-t-il avec une DISSÉMINATION HÉMATOGÈNE, plus précisément une miliaire ?

Comme l'indique le tableau précédent (page 17) :

12 miliaires sans ganglions et

— 22 miliaires avec adénopathies péribronchiques

ont été dépistées chez des enfants hospitalisés pour une méningite tuberculeuse, dont la primo-infection était méconnue.

A ces nombres, il faut ajouter 13 miliaires survenues chez des primo-infectés connus, ce qui porte à 47 le nombre des tuberculoses hématogènes.

Mais, 18 de ces atteintes massives sont survenues chez des nourrissons. Un seul de ceux-ci avait une primo-infection, d'ailleurs récente, puisque datant de quatre mois. Ainsi, pour 17 nourrissons, soit 34 % des cas, la première atteinte tuberculeuse décelée avait été une dissémination grave d'emblée.

Les grands enfants n'ont eu une telle atteinte que dans 29 cas, c'est-à-dire 7 fois pour des enfants dont la primo-infection était connue, et 22 fois alors qu'elle ne l'était pas.

Il est un point sur lequel il faut attirer l'attention et sur lequel on ne devrait jamais avoir à revenir. Il est indispensable de pratiquer une ponction lombaire à tout malade présentant une miliaire. C'est une notion classique. Mais cette ponction lombaire de contrôle, de sécurité, indispensable, n'est pas toujours pratiquée. Trois enfants de cette statistique n'ont ainsi pas eu de contrôle cyto-bactériologique du liquide céphalo-rachidien, lors de leur miliaire.

Par contre, cette précaution a permis de dépister 9 méningites latentes ou déjà évoluées mais cliniquement encore silencieuses.

4° Nous avons noté trois cas qui avaient été VACCINÉS AU B.C.G. qu'il faut examiner plus particulièrement.

Le premier est un garçon de 3 ans et demi, L. G., hospitalisé le 27 décembre 1954 dans le service du Dr MONNET (obs. 3.470), dont le père était porteur d'une lésion datant alors de six ans, connue et traitée. L'enfant avait reçu, à l'âge de 5 mois, du B. C. G. La cuti, faite *un mois* après, s'était révélée positive, mais l'enfant est resté en contact avec son père. Il a fait, en décembre 1953, c'est-à-dire deux ans plus tard, une miliaire avec adénopathie hilare, et hémiplegie. Examen du fond d'œil et ponction lombaire se sont alors révélés strictement normaux.

Un traitement a été suivi pendant trois mois. Puis, les parents ayant refusé la convalescence à l'hôpital Sainte-Eugénie, l'enfant a pris six mois de repos à la campagne. En décembre 1954, un an après, se déclenche, à la suite de la reprise de contact avec le contaminateur, une méningite tuberculeuse.

Que faut-il tirer de cette première observation ?

Deux points sont à retenir :

- 1) Il y a eu des contagés répétés pendant et après la période de convalescence, et surtout le traitement n'a pas été suivi assez longtemps ;

- 2) Précocité du virage cutané : un mois après B.C.G., ce qui laisse penser que l'enfant était déjà un primo-infecté dont la vaccination a été pratiquée en période anté-allergique.

La deuxième observation est celle d'une fillette âgée de 7 ans : V... J., hospitalisée à la clinique des maladies infantiles du Prof. BERNHEIM, le 10 août 1956 (observation n° F 2.268), qui avait reçu du B.C.G. deux mois avant sa maladie, mais dont le *virage n'avait pas été contrôlé*. Le contaminateur n'a pas été dépisté. La cuti, l'intra-dermo-réaction et le B.C.G. test ont tous été négatifs à l'entrée dans le service. On peut en conclure que la vaccination pratique n'avait donc pas été réussie.

Enfin, la troisième observation, semblable d'ailleurs, est celle d'un nourrisson âgé de 5 mois et demi, B... Y., hospitalisé à la clinique du Prof. BERNHEIM, le 31 décembre 1956 (observation 4.815), qui avait reçu, un mois avant sa méningite, du B.C.G. et dont le virage n'avait pas été contrôlé. Or, père et mère étaient porteurs de lésions évolutives connues et traitées. L'enfant était resté en contact avec ses parents pendant sa période anté-allergique qui n'était d'ailleurs pas suivie.

Ces trois cas sont donc des vaccinations mal faites ou dont l'efficacité n'avait pas été contrôlée. Pas une seule méningite n'a été diagnostiquée chez des enfants correctement vaccinés.

5° Parmi les 19 cas de primo-infectés ou soi-disant tels, il en est qui, malgré le traitement, n'ont pas été stabilisés et dont l'évolution s'est poursuivie vers la méningite. SIX ENFANTS ONT AINSI REÇU UN TRAITEMENT, PLUS OU MOINS SÉRIEUX D'AILLEURS, PENDANT LEUR PRIMO-INFECTION.

— F.-E. G. est hospitalisé, le 30 août 1952, dans le service du Dr JEUNE, à Debrousse (observation 261 Pa). Le contagé n'a pas été prouvé. .

L'enfant, alors âgé de 23 mois, a eu une percuti au mois d'avril 1952, négative.

En juillet 1952, est découverte la positivité d'une cuti pratiquée pour étiqueter un épisode fébrile. Pas de traitement.

Le 9 août, un film pulmonaire montre une image de miliaire. Le médecin institue alors un traitement à base d'isoniazide : 150 milligrammes par jour, soit, l'enfant pesant alors 11.400 kgr., une dose quotidienne de 13 milligrammes par kilogramme. Cette conduite thérapeutique est suivie jusqu'au 29 août, jour où la ponction lombaire pratiquée ramène un liquide céphalo-rachidien contenant 87 éléments blancs, dont 65 % de lymphocytes, chimie normale. L'électroencéphalogramme est altéré, mais de façon discrète. La culture du bacille est positive alors que l'inoculation ne l'est pas. Fond d'œil normal. Pas d'image pulmonaire en dehors de la miliaire.

Le traitement comporte :

- des injections intra-rachidiennes de streptomycine : 5 milligrammes par jour pendant trente-quatre jours ;
- par voie générale : isoniazide, 150 milligrammes ; streptomycine, 0,50 gramme.

Ceci pendant cinq mois et demi à l'hôpital.

En trois mois, le liquide céphalo-rachidien et l'électroencéphalogramme sont normaux.

La méningite, diagnostiquée dès son début, a donc été vite enrayée. L'enfant va très bien. Aucune séquelle.

Il faut donc retenir, d'ores et déjà, de cette observation que la dose de 15 milligrammes par kilogramme d'isoniazide, administrée pour le traitement d'une miliaire, était insuffisante, mais surtout que la ponction lombaire n'avait pas été pratiquée au dépistage de la miliaire et que la méningite existait sans doute à cette époque.

— La deuxième observation est celle de C... G., hospitalisé dans le service du Dr MONNET, à l'hôpital Debrousse, le 27 décembre 1955 (observation 4.852). Cet enfant, âgé alors de 3 ans, présentait depuis le début du mois de décembre une température au long cours. La radiographie pulmonaire, pratiquée alors, montre des adénopathies intertrachéobronchiques gauches.

Le traitement institué est fait de streptomycine : 0,50 gr. par jour, et isoniazide : 200 milligrammes par jour, jusqu'à l'hospitalisation.

Au sixième jour du traitement, apparaît une paralysie isolée du facial droit, et, au dixième jour, une parésie du membre inférieur gauche. La température n'est alors qu'à 37°-38°. La ponction lombaire ramène alors un liquide céphalo-rachidien contenant :

- 200 éléments blancs, tous des lymphocytes ;
- 0,73 gr. de sucre ;
- 3 grammes d'albumine.

La radiographie pulmonaire d'entrée retrouve les mêmes signes que quelques semaines avant.

Le tracé électroencéphalographique montre une souffrance basale minime. Le traitement suivi est celui-ci :

70 injections intra-rachidiennes de :

- Streptomycine : 12,5 mgr. ;
- Isoniazide : 12,5 mgr. ;
- Hydrocortisone : 12,5 mgr.

Puis, 20 injections de streptomycine et isoniazide aux mêmes doses.

Enfin, 20 injections de streptomycine seule aux mêmes doses.

Ces 110 injections sont étalées sur une période allant du 28 décembre 1955 au 10 janvier 1957, soit de douze mois et demi.

Par voie générale, l'enfant, qui pèse 12 kilogrammes, reçoit 400 milligrammes par jour d'isoniazide, soit 35 milligrammes par kilogramme par jour, associés à 0,50 gr. par jour de streptomycine, du 28 décembre 1955 au 25 septembre 1956. L'isoniazide est alors continué mais la streptomycine remplacée par du RP 6750 à la dose de 1 gramme par jour.

On associe, à partir du 10 octobre, du cortancyl : 25 milligrammes par jour. Le traitement est arrêté le 10 janvier 1957. Mais il a fallu onze mois pour obtenir une normalisation du liquide céphalo-rachidien. Et, à la fin du traitement, une déviation par la lame sus-optique a été nécessaire, la cisternographie ayant révélé un blocage de base.

A la sortie de l'hôpital, il persistait des séquelles électroencéphalographiques.

Quatre autres observations concernent des filles :

— En 1955, le 21 décembre, est hospitalisée, à Debrousse, dans le service du Dr MONNET, A. B..., 3 ans (observation n° 3.609).

Cette enfant a été contaminée par une grand-mère. Au mois de septembre, est diagnostiquée une primo-infection. La cuti-réaction est alors phlycténulaire. La radiographie pulmonaire permet de découvrir des adénopathies interbronchiques.

La cytochimie du liquide céphalo-rachidien ayant été trouvée normale, le traitement institué est celui-ci :

- Isoniazide : 100 milligrammes par jour, soit 10 milligrammes par kilogramme et par jour ;
- Streptomycine : 0,50 gr. par jour en intramusculaires.

Pendant deux mois, l'enfant reçoit ce traitement quotidien. Puis, un purpura thrombocytopénique étant apparu, l'isoniazide est arrêté, la streptomycine est continuée deux fois par semaine : 0,50 gr. en intramusculaires.

C'est alors, le 21 décembre, qu'est découverte la méningite. L'enfant, qui était alors à l'hôpital Sainte-Eugénie, passe dans le service du Dr MONNET.

La ponction lombaire ramène un liquide céphalo-rachidien contenant :

- 300 éléments blancs ;
- 0,20 gr. de sucre et
- 1,75 gr. d'albumine.

L'inoculation est positive.

L'électroencéphalogramme est altéré.

L'évolution est alors très rapide malgré un traitement comportant : des injections intra-rachidiennes de streptomycine et d'isoniazide.

Et, par voie générale, isoniazide : 60 milligrammes ; streptomycine : 0,50 gr. et cortisone : 500 milligrammes pendant douze jours. L'enfant *décède* au bout de vingt-six jours de traitement par surinfection à staphylocoques.

— Une autre observation est celle de V. M., âgé de 6 ans et demi, hospitalisé dans le service du Dr MONNET, le 1^{er} avril 1952 (observation n° 475).

Pour résumer l'histoire de sa maladie, il suffit de dire qu'a été découverte, au mois de mai 1951, une cuti phlycténulaire. La radiographie pulmonaire révèle la présence d'adénopathies hilaires de primo-infection.

Le traitement comporte : 6 grammes par jour de P.A.S. par voie orale pendant onze mois, c'est-à-dire jusqu'à l'hospitalisation, mais ni streptomycine, ni isoniazide n'ont été utilisés.

L'enfant a bien guéri de sa méningite dont l'origine tuberculeuse ne laissait pas de doute, l'inoculation au cobaye étant positive. La conduite thérapeutique a été celle-ci :

- 120 injections intra-rachidiennes de streptomycine ;
- 1 gramme de streptomycine intramusculaire par jour ;
- 100 milligrammes d'isoniazide par jour.

Les deux dernières observations sont semblables :

— L. J... est hospitalisée à la clinique des maladies infantiles du Professeur BERNHEIM, le 7 juillet 1952 (observation n° F 734), pour une méningite tuberculeuse. Elle avait été traitée par de la streptomycine depuis le mois de mai de la même année, à la suite du diagnostic de miliaire. La ponction lombaire n'avait pas été pratiquée. Les doses quotidiennes reçues n'ont pas pu être connues.

— Enfin, G. S... est hospitalisée à la clinique des maladies infantiles, le 28 octobre de la même année (observation (F 721). Elle a présenté une méningite tuberculeuse alors qu'elle était traitée depuis trois mois pour une typhobacillose par du P.A.S. buccal, 8 grammes par jour.

Quel enseignement est-il possible de tirer de ces six observations ?

Ce n'est pas, à proprement parler, une critique de celles-ci qu'il faut envisager, mais plutôt une vue d'ensemble de ce qui a été dit jusque-là.

Voici les principaux points à noter, par ordre chronologique, dans l'évolution de la tuberculose de ces enfants :

1) La pratique des tests cutanés à la tuberculine n'est pas systématique d'une part, alors qu'elle devrait l'être, surtout à l'âge préscolaire.

2) Les cutis, lorsqu'elles sont pratiquées, ne le sont pas assez fréquemment. On ne fait pas une cuti tous les deux ou trois ans chez l'enfant, mais au moins une tous les six mois.

3) Lorsqu'une cuti est trouvée positive, l'enfant a fait une primo-infection plus ou moins récente. Ceci impose donc systématiquement un examen radiologique soigneux, d'une part, et qu'il y ait ou non une image pulmonaire pathologique, ceci impose un traitement.

4) La primo-infection est une tuberculose, et doit être traitée comme telle. C'est-à-dire non par du P.A.S. buccal seul, comme nous l'avons vu pour plusieurs enfants, mais par de l'isoniazide et, au besoin, par de la streptomycine, selon le contexte clinique.

Ces moyens thérapeutiques doivent être utilisés à des doses suffisantes, c'est-à-dire pour l'isoniazide :

20 milligrammes par kilogramme de poids jusqu'à 10 kilogs ;

15 milligrammes par kilogramme de poids entre 10 et 20 kilogs .

10 milligrammes par kilogramme de poids au delà de 20 kilogs.

Ces moyens thérapeutiques doivent être utilisés longtemps : au moins huit mois.

5) Si la ponction lombaire est, malgré tout, difficilement praticable de façon systématique lors du virage de cuti, il est absolument indispensable de la pratiquer lorsque la *séméiologie clinique est un peu anormale* :

toute primo-infection fébrile ;

toute primo-infection avant cinq ans ;

toute primo-infection avec signe neurologique ;

à plus forte raison lorsque l'examen radiologique dépiste une dissémination hémotogène sous forme de miliaire.

Enfin, la miliaire imposant une surveillance très stricte, et un traitement rigoureux, ne peut être soignée à domicile.

6) Dans cette statistique, ont été retrouvés plusieurs contages multiples, notamment tel enfant dont la cuti avait été trouvée positive deux mois avant. En interrogeant le plus minutieusement possible la famille, on constate :

- a) Pas de radiographie lors de ce virage ;
- b) Pas de traitement ;
- c) Trois membres de la famille avec lesquels il était, et est resté en contact quotidien, étaient des bacillaires connus : son père, sa sœur et une de ses tantes.

Tel autre dont la cuti, positive depuis un an, n'avait pas eu non plus de contrôle radiologique, ni de traitement, et restait en contact avec père et mère tuberculeux connus ; et de nombreux autres cas dont l'étiologie est semblable et dont l'énumération serait fastidieuse.

7) Enfin, la vaccination au B.C.G. ne dispense pas un enfant des cuti-réactions de contrôle, bien au contraire. Les enfants vaccinés doivent être suivis régulièrement, pour savoir s'ils ont toujours une cuti-réaction positive après B.C.G.

Si leur cuti se négative, ou il faut les revacciner, ou, sinon, ne pas oublier qu'ils pourront alors, comme tout autre enfant, faire une primo-infection.

Tels sont les points sur lesquels il ne devrait plus être besoin de revenir. Ils sont très classiques, mais ils ne sont pas connus de tous, comme l'a prouvé l'étude de l'étiologie de ces 200 cas.

III. — Quelle est la situation de ces 200 cas dans le temps ?

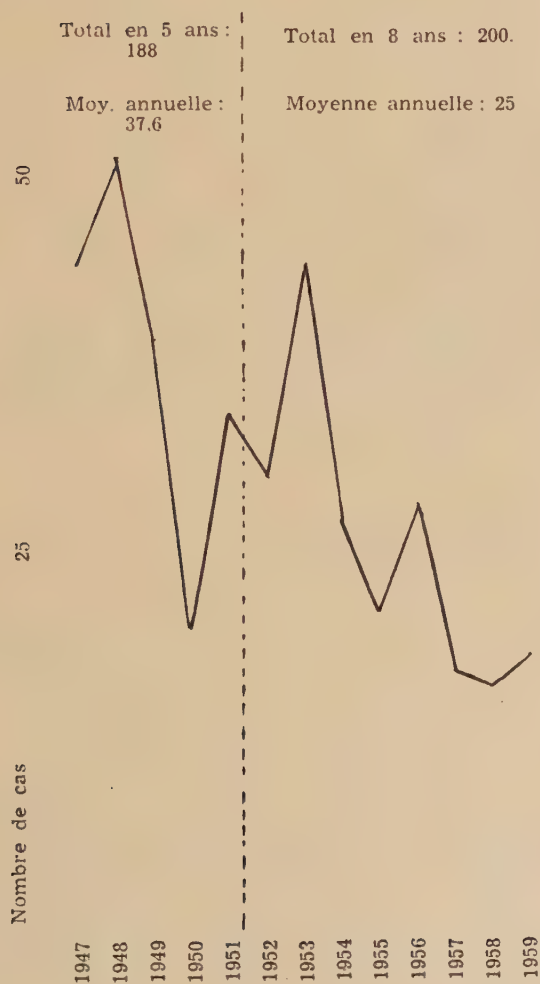
1° *L'étude par année* du nombre de cas de méningites tuberculeuses hospitalisées montre une réduction très nette de la fréquence de la méningite tuberculeuse.

Un élément de comparaison est donné par la juxtaposition à la première courbe ci-contre, établie depuis 1952, de la même courbe faite selon les statistiques de la thèse de M^{me} ROBERT, depuis 1947. La deuxième courbe compare l'évolution, depuis 1952, du nombre de grands enfants et de nourrissons hospitalisés pour méningite tuberculeuse.

2° Enfin, la troisième courbe compare la *fréquence des méningites tuberculeuses selon l'âge en années* pour les grands enfants, et selon l'âge en mois pour les nourrissons.

La méningite tuberculeuse n'apparaît pas avant le quatrième mois de la vie. Sa fréquence, très grande jusqu'à 4 ans, décroît régulièrement au delà.

EVOLUTION DU NOMBRE ANNUEL DE MENINGITES TUBERCULEUSES



EVOLUTION DU NOMBRE ANNUEL DE MENINGITES TUBERCULEUSES

GRANDS ENFANTS

35
30
25
20
15
10
5



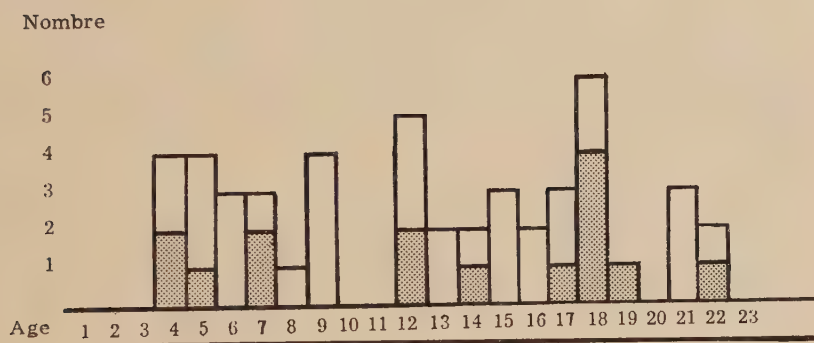
NOURRISSONS

15
10
5



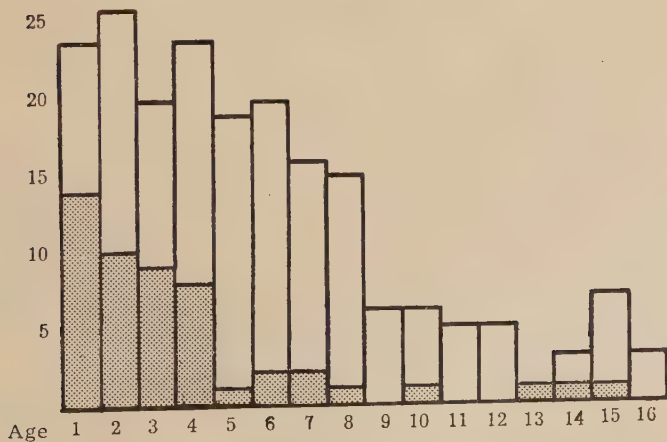
EVOLUTION DU NOMBRE DE MENINGITES TUBERCULEUSES ET DE DECES SELON L'AGE

EN MOIS POUR LES NOURRISSONS



Nombre

EN ANNEES POUR L'ENSEMBLE



IV. — Le bacille en cause.

Le bacille en cause n'a pas toujours été retrouvé soit dans les cultures du liquide céphalo-rachidien, soit par l'inoculation au cobaye. Cependant, il fut isolé dans 138 cas (69 %).

1° Deux fois, il s'est révélé d'origine bovine.

Voici ces deux cas :

— Le premier est un garçon, R. B., âgé de 3 ans et demi, hospitalisé à la clinique des maladies infantiles du Prof. BERNHEIM, le 22 septembre 1953 (observation G 1.265). Cet enfant avait une cuti négative quatre mois auparavant, mais était en contact avec un oncle tuberculeux guéri. A l'entrée, la ponction lombaire retire un liquide céphalo-rachidien dont l'inoculation au cobaye est positive. A l'examen direct, a été, de plus, trouvé un bacille de race bovine. Tous les autres examens étaient négatifs : radiographie pulmonaire strictement normale à l'entrée, et à la sortie ; fond d'œil de même. La radiographie abdominale n'a pu être pratiquée, l'enfant n'étant pas venu à la convocation qui lui a été envoyée récemment. L'enfant a très bien guéri, ayant reçu pendant un an 400 milligrammes d'isoniazide et 2 grammes de streptomycine chaque jour. Un bilan complet en 1955 était négatif.

— Dans le second cas, il s'agit d'une fillette, M. C., âgée de 3 ans, hospitalisée à la clinique des maladies infantiles du Prof. BERNHEIM, le 1^{er} mars 1955 (observation F 1.606). Sa cuti était négative sept mois auparavant. Les tests pratiqués à son entrée : cuti, intra-dermo et B.C.G. test étaient négatifs. Les signes cliniques étaient atypiques pour une méningite : pyrexie au long cours sans signes méningés.

La ponction lombaire retire un liquide contenant 218 éléments blancs par millimètre cube, avec 29 % de lymphocytes, 68 % de polynucléaires et 11 % d'autres éléments. Par contre, hypoglycorachie à 0,10 et hyperalbuminose à 0,90. On notait, de plus, une paralysie du VI droit. Là encore, graphie pulmonaire et fond d'œil strictement normaux.

Le diagnostic n'a pas été sûr au début, car le type de pyrexie avait fait rechercher en premier lieu une affection rénale. La culture et l'inoculation du liquide céphalo-rachidien mettent en évidence un bacille bovin. On retrouve alors, par l'interrogatoire, un grand-père possédant une vache tuberculeuse. La fillette a parfaitement guéri avec un traitement de six mois par isoniazide : 300 milligrammes par jour, et streptomycine : 1,5 gr. par jour.

2° Mis à part ces deux cas particuliers, c'est le chiffre de 138 cas à bacilles retrouvés qu'il est intéressant d'étudier. Celui-ci laisse supposer que, sur nos 200 malades, 62 fois le bacille n'a pas été mis en évidence par les différentes techniques de laboratoire (31 % des cas). Précisons que ce fait ne doit pas étonner parce que, pour les 62 observations intéressées, plusieurs causes ont pu jouer. A commencer par celle-ci : 13 résultats ont été égarés, un cahier de laboratoire étant perdu.

5 inoculations ont dû être considérées comme sans valeur, les cobayes étant décédés d'affections intercurrentes avant le délai de deux mois.

13 malades avaient reçu, avant l'hospitalisation, un traitement antibacillaire qui, sans amener la guérison, stérilise provisoirement au moins

le liquide céphalo-rachidien. Et ce chiffre doit être, en réalité, certainement plus élevé parce que les parents ne disent pas toujours que l'enfant a déjà reçu un traitement.

Il reste donc 33 cas où l'inoculation et la culture peuvent être considérées comme valablement négatives. Ils concernent 24 grands enfants et 9 nourrissons.

Ces 33 méningites pourraient faire l'objet de discussions. On peut contester leur origine tuberculeuse, la preuve formelle n'étant pas là pour appuyer le diagnostic précis, mais 5 de ces enfants sont décédés. Et, dans 23 cas, la radiographie pulmonaire était là pour apporter un élément en faveur du diagnostic de méningite tuberculeuse.

Ces résultats négatifs s'expliquent en partie aussi par la pratique, jusqu'à ces dernières années, d'une seule culture et inoculation initiales, au lieu des trois systématiques, préconisées par M. le Prof. SÉDALLIAN, et adoptées depuis, en Pédiatrie.

De toute façon, ces méningites doivent être considérées et traitées comme tuberculeuses, si l'on ne veut prendre le risque d'en réduire les chances de guérison.

— Dans 84 cas sur les 138 où le bacille a été trouvé, *la sensibilité du B. K. a été testée par le laboratoire*. Ceci a permis de constater des résistances, soit aux antibiotiques, soit à la chimiothérapie, soit aux deux.

4 cas concernaient des résistances à l'isoniazide,

6 cas à la streptomycine, et

2 cas de résistance aux deux.

Les cas de résistance à l'isoniazide sont les suivants :

— Le 10 juin 1953, L. B. S., 5 ans, est hospitalisée dans le service du Dr JEUNE, à l'hôpital Debrousse (observation 463 Pu). Sa méningite tuberculeuse est typique cliniquement, et confirmée par la ponction lombaire. Culture et inoculation positives montrent un bacille humain résistant à 1 γ de streptomycine, mais à 50 γ d'isoniazide, et totalement résistant au P.A.S. Cette fillette était en contact quotidien probable avec un oncle tuberculeux pulmonaire et osseux, en cours de traitement à domicile. L'enfant a parfaitement guéri avec un traitement local sous-occipital et intra-rachidien poursuivis le premier : une semaine : I.N.H. : 12,5 mgr. par jour, strepto. : 10 milligrammes par jour, le second : huit mois : I.N.H. : 25, puis 12,5 mgr. par jour, strepto. : 10 milligrammes par jour ; et un traitement général à base : d'isoniazide : 300 milligrammes par jour, streptomycine : 1 gramme puis 0,75 gr. par jour, pendant un an.

L'enfant est partie en convalescence six mois, durant lesquels son isoniazide a été continué à la dose de 300 milligrammes par jour. Elle est actuellement en excellente santé et ne présente, comme seules séquelles, que de petits troubles du caractère.

— Le 2 avril 1954, B. P., 16 mois, est hospitalisé à la clinique des maladies infantiles du Prof. BERNHEIM, pour une méningite tuberculeuse (observation 2.400). L'inoculation est positive. La ponction lombaire retire un liquide céphalo-rachidien dont le bacille de Koch est résistant à 5 γ d'isoniazide et 100 γ de P.A.S.

Le père de cet enfant avait été traité depuis un an en sanatorium, puis à domicile pour tuberculose pulmonaire. L'enfant a guéri très bien là aussi, avec traitement local pendant sept mois, et traitement général pendant neuf mois, comportant :

- 150 mgr. d'isoniazide par jour ;
- 0,50 gr. de streptomycine par jour.

— R. J., 2 ans et demi, est hospitalisé le 7 février 1954, dans le service du Dr JEUNE, à l'hôpital Debrousse (observation 532 Pa).

Liquide céphalo-rachidien à culture et inoculation positives. Bacille de Koch sensible à la streptomycine seule.

Cet enfant a eu :

- 24 injections intra-rachidiennes de 10 milligrammes de streptomycine ;
- 2 injections par voie sous-occipitale, de 5 milligrammes de streptomycine ;
- 11 injections intra-ventriculaires de 5 milligrammes de streptomycine ;
- 8 injections dans la fente sphénoïdale de 5 milligrammes de streptomycine ;
- plusieurs trépano-ponctions.

Il n'y eut aucune amélioration, et, de plus, l'examen microscopique montra, au bout du quatrième mois, une surinfection qui fut fatale.

— En 1956, le 11 février, la jeune V. Ch., 18 mois, entre à la clinique des maladies infantiles du Prof. BERNHEIM (observation F 2.414), avec une forme encéphalitique de méningite. Culture et inoculation du liquide céphalo-rachidien sont positives, contiennent un bacille humain, résistant à 5 γ d'isoniazide et 100 γ de streptomycine. Père tuberculeux traité. Guérison avec huit mois de traitement de streptomycine et d'isoniazide, mais séquelles malheureusement importantes : comitialité, encéphalopathe avec gros retard psychomoteur.

— En 1958, un autre cas : M. D., âgé de 5 ans, en contact avec un cousin tuberculeux traité, fait une miliaire en juin, traitée à l'hôpital de R..., par isoniazide, streptomycine, P.A.S. et cortancyl. Pas de contrôle du liquide céphalo-rachidien à ce moment. Trois semaines plus tard, devant une reprise des signes généraux, le médecin fait faire une ponction lombaire. Le liquide céphalo-rachidien contient 40 éléments blancs par millimètre cube. Les doses de cortancyl sont augmentées. Quinze jours après, une nouvelle ponction lombaire montre 150 éléments blancs ; sur la radiographie thoracique de contrôle, est découvert un Pott dorsal en pleine évolution. C'est alors que, le 11 juillet, l'enfant est adressé à la clinique des maladies infantiles du Prof. BERNHEIM. Résistance à l'isoniazide du bacille de Koch jusqu'à 5 γ . Néanmoins, le traitement suivi comporte des injections intra-rachidiennes sous-occipitales et intra-ventriculaires, et, par voie générale : P.A.S., 4 grammes tous les deux jours ; isoniazide, 300 milligrammes par jour ; streptomycine, 1 gramme par jour ; isorilone, 1,5 gr. par jour ; cortancyl, 20 mgr. par jour.

Pendant six mois, l'état reste stationnaire, sans amélioration liquidienne. L'enfant est décédé au bout de ce laps de temps d'une surinfection à staphylocoques.

— Enfin, en 1959, C. F., 4 ans et demi, est adressée à la clinique des maladies infantiles du Prof. BERNHEIM, le 3 mars 1959, pour une méningite tuberculeuse dont le diagnostic avait tardé un mois. Pas de notion de contag. Liquide céphalo-rachidien : culture et inoculation positives.

Bacille de Koch résistant à 5 γ d'isoniazide et 1 γ de streptomycine.

Bonne sensibilité au P.A.S.

L'enfant est mise : au P.A.S. en perfusion ; à 30 milligrammes par kilogramme de poids et par jour, d'isoniazide ; à 1 gramme par jour de streptomycine.

Elle est décédée au deuxième mois de traitement.

De l'étude de ces 6 cas de résistance (4 à l'isoniazide et 2 à la streptomycine et à l'isoniazide), on peut certainement déduire que certains de ces enfants ont été indubitablement contaminés par des bacilles résistants d'emblée.

Le quatrième de ces cas n'a été traité à Lyon qu'à un stade déjà avancé de sa tuberculose, alors que l'enfant présentait : miliaire, Pott, et méningite évoluant depuis plus de quinze jours déjà.

Mais, parmi les cinq autres enfants, 3 ont été contaminés par des tuberculeux évolutifs traités et ont d'ailleurs parfaitement guéris. Deux sont décédés malgré le traitement. Le contagé n'avait pas été retrouvé.

S'agissait-il, pour ces deux cas, de résistance acquise ?

Il est difficile de se prononcer, trop d'éléments manquant pour étayer cette hypothèse.

On doit, peut-être, aussi rapprocher ces faits d'une virulence atténuée possible des bacilles déjà traités. N. RIST estime que l'on peut considérer, pour l'instant, les bacilles isoniazido-résistants comme inoffensifs pour l'hôte et son entourage (FOUQUET. Traitement de la méningite tuberculeuse, 1960). Néanmoins, plusieurs cas de bacilles d'emblée résistants ont été cités, ayant provoqué des méningites, forme la plus grave de la tuberculose. Il semble donc, en fait, qu'il y ait des bacilles isoniazido-résistants, mais qu'ils soient virulents ou non, ils coexistent probablement avec des bacilles non résistants, mais certainement très pathogènes. C'est du moins ce qui ressort des études de MM. BERTOYE et DESPIERRES, à Lyon, et de M. J. FOUQUET, à Paris.

Les strepto-résistances pures sont à peine plus nombreuses. Nous en relevons 8 cas : 4 chez des nourrissons et 4 chez des grands enfants.

— Chez les premiers, un seul contagé a été retrouvé, les autres n'ayant pu être précisés. Il n'a été obtenu de résultat thérapeutique que dans un seul cas, les résistances s'échelonnant de 5 à 100 γ , et le seul nourrisson guéri a d'ailleurs fait une hydrocéphalie déviée par la lame sus-optique.

— Chez les grands enfants, aucun contagé certain ne fut découvert. Les résistances du bacille de Koch allaient de 5 à 30 γ . 3 guérisons sur

les 4 cas. Le seul décès, un enfant traité par viocine, P.A.S., isoniazide, streptomycine et cortancyl, par différentes voies, étant dû probablement à un engagement après sous-occipitale. Cet enfant était d'ailleurs atteint d'une polynévrite à l'isoniazide.

Nous remarquons que ces 8 cas ont été découverts en 1954 et 1956. Nous n'en avons pas revu depuis.

Mais la résistance du bacille reste un élément de pronostic défavorable, comme le montre le tableau ci-dessous :

RÉSISTANCES	I.N.H.	S	LES 2	TOTAL
Nourrissons : Nombre de cas.....	1	3	1	5
Décès	0	3	0	3
Enfants : Nombre de cas.....	3	3	1	7
Décès	2	1	1	4
Total : Nombre de cas.....	4	6	2	12
Décès	2	4	1	7

CHAPITRE II.

ELEMENTS DE DIAGNOSTIC

Nous avons recherché, dans notre statistique, quel est le délai du diagnostic, c'est-à-dire le temps écoulé entre l'apparition des premiers signes cliniques et le diagnostic confirmé par le résultat de la ponction lombaire.

Nous envisagerons ensuite les éléments du diagnostic à l'entrée de l'enfant à l'hôpital.

I. — Le délai du diagnostic.

Le délai du diagnostic est la période écoulée depuis le premier symptôme dont parlent les parents, lors de l'hospitalisation.

- Pour les nourrissons, ce délai est compris entre deux jours et un mois, le délai moyen se situant autour de dix-onze jours ;
- Pour les grands enfants, il est compris entre deux jours et deux mois, le délai moyen étant entre treize et quatorze jours.

1° Ainsi, le diagnostic serait plus rapide chez le nourrisson que chez l'enfant. Certainement après l'installation de la maladie, l'altération plus rapide et plus importante de l'état général du nourrisson amène les parents à consulter plus vite le médecin. Mais les parents remarquent-ils toujours le début exact des troubles ? Les premiers symptômes sont, sans doute, discrets, atypiques, le début plus insidieux. Cette rapidité, si on peut lui accorder un certain crédit, ne permet cependant pas encore au nourrisson d'avoir le maximum de chances de survie, car son organisme ne peut pas supporter, comme celui du grand enfant, un retard de diagnostic. Cette rapidité reste un des éléments essentiels du pronostic.

Pour les nourrissons, dans un seul cas n'a pas été mise en évidence, avec une précision suffisante, la date d'apparition des premiers signes. Ce nourrisson est décédé. Les autres cas, au nombre de 49, se répartissent :

- 24 dont le délai est compris entre le deuxième et le neuvième jour, parmi lesquels 6 sont morts. Le pourcentage de guérison est là de 75 % ;
- 25 dont le délai était supérieur à dix jours. 15 sont décédés. Pourcentage de guérison : 40 %.

Le délai moyen, pour ces 50 nourrissons, est supérieur à neuf jours. Il est exactement de 10,6 jours, c'est-à-dire dans une zone défavorable.

Pour les enfants plus grands, on compte :

- 52 admissions avant le dixième jour, 48 ont guéri, soit 92 % ;
- 90 à partir du dixième jour d'évolution de la méningite, dont 67 ont guéri, soit 74 %.

Cette rapidité du diagnostic, imputable en partie aux parents, en partie au médecin, est modifiée par un facteur qui a été vu plus haut mais non présenté sous cet angle.

2° C'est la notion de virage de cuti-réaction connu. Il est inutile de revenir sur l'exploration systématique des allergies cutanées à la tuberculine.

Sur les 94 enfants hospitalisés pour une méningite tuberculeuse avant l'âge de 4 ans, il n'y en a que 13,8 % dont la primo-infection était repérée.

Sur les 106 enfants âgés de plus de 4 ans, 43,8 % étaient des primo-infectés connus.

Ainsi, dans le premier groupe, on note une fréquence beaucoup plus grande des formes graves. On peut en déduire que les parents font plus attention aux symptômes lorsqu'ils ont la notion de virage antérieur.

3° La valeur pronostic de ce délai d'hospitalisation après l'apparition des premiers troubles sera vue plus loin.

II. — La séméiologie clinique.

La séméiologie clinique de ces 200 cas a toujours été classique dans l'ensemble.

Dans la grande majorité des cas, les enfants hospitalisés présentaient un syndrome méningé pur. 138 petits malades (soit 69 %) ont été ainsi hospitalisés pour des signes méningés isolés, parfois discrets, simple tension de la fontanelle chez un nourrisson grognon. L'atteinte bacillaire était plus grave pour 27 enfants, chez lesquels l'examen d'entrée a dépisté des formes neurologiques à type de paralysie, dans 18 cas : soit paralysie d'un membre, ou hémiplégie, dans 8 cas ; soit paralysie d'un nerf crânien, dans 9 cas ; soit les deux, dans un cas.

Six enfants, parmi ces 27, présentaient des convulsions, et 3 autres, des rigidités de décérébration ou hypertonies.

Pour ces malades, le tableau clinique a été, sinon évident, du moins assez bruyant pour imposer une hospitalisation d'urgence mais il en est 4 autres qui, bien qu'hospitalisés d'urgence, ont été orientés sur un centre chirurgical, la symptomatologie abdominale simulant une appendicite aiguë. Pour 2 enfants, s'est posé le problème d'une pyrexie au long cours, isolée, sans autre élément de diagnostic.

Enfin, les 29 cas restants sont des méningites latentes découvertes par la ponction lombaire systématique. L'intérêt de cet examen a déjà été noté plus haut. C'est lui qui a permis de découvrir 14 méningites au cours de miliaries, et 15 autres chez des primo-infectés récents. Trois diagnostics, en plus, doivent être assimilés à cet examen systématique :

- deux concernaient des primo-infectés récents chez lesquels on pouvait retrouver, par un examen clinique soigneux, de petits signes méningés ;
- le troisième concernait un examen de sûreté chez un enfant qui présentait un mal de Pott récent.

Ainsi le point important est que le diagnostic de méningite tuberculeuse a été porté pour des « simples » primo-infections grâce à cette ponction lombaire systématique.

Ce qui permet de dire que le médecin doit avoir « la ponction lombaire facile » chez un enfant ou un nourrisson dont la primo-infection semble un peu anormale.

III. — La séméiologie paraclinique.

Les multiples examens que l'on est amené à pratiquer lors de l'hospitalisation d'une méningite en confirment l'origine tuberculeuse, et en précisent la gravité.

1° LA RADIOGRAPHIE PULMONAIRE a toujours été pratiquée, dans l'ensemble, à un moment ou à un autre de la période d'hospitalisation. Il est bien certain que ce n'est pas le premier examen que l'on préconise lorsque l'enfant est dans le coma.

L'évolution, dans ces cas, peut être alors très rapide et la radiographie n'est pas pratiquée. Sept enfants, décédés dans la première semaine de leur hospitalisation, n'ont pas eu de cliché pulmonaire.

Le tableau suivant résume, pour les 200 cas, les résultats des radiographies pulmonaires. Il comprend donc les 140 cas d'un tableau semblable, vu plus haut (page 17), des enfants dont on découvrait la primo-infection, et les 60 cas de primo-infectés connus.

RADIOGRAPHIES	NOMBRE	%
Normales	45, soit	22,5 %
Non faites	7	
Miliaires	50, soit	25 %
Images ganglionnaires :		
— récentes	55, soit	27 %
— calcifiées	8, soit	4 %
Images parenchymateuses :		
— récentes	32, soit	16 %
— calcifiées	3, soit	1,5 %

Il est important de souligner les cas où les images radiologiques étaient calcifiées : 11 au total, et la fréquence relative des méningites survenues chez des sujets ayant une image thoracique normale.

2° LES TESTS CUTANÉS sont pratiqués à l'entrée de façon systématique devant un tableau de méningite. Ce sont d'ailleurs plutôt des examens de routine parce que leur intérêt diagnostic est inférieur à celui d'une radiographie pulmonaire ou d'un examen cyto-bactériologique du liquide céphalo-rachidien. Cependant, plus que la cuti pratiquée lors de l'hospitalisation, c'est la notion de virage récent qui est intéressante. Enfin, il est des cas où la cuti et l'intra-dermo-réaction peuvent être valablement négatives, bien qu'il s'agisse d'une méningite tuberculeuse incontestable.

Ceci peut se voir lorsque l'enfant a fait récemment une maladie anergisante, ou lorsque l'invasion tuberculeuse est brutale et que la méningite s'est déclenchée avant que l'allergie cutanée n'ait eu le temps de se manifester.

Ainsi, plusieurs types de réactions se présentent :

- Celles pratiquées peu de temps avant l'hospitalisation et trouvées négatives.

Ainsi, dans 5 cas, des enfants ont eu des cuti-réactions trouvées négatives dans le mois qui a précédé la méningite, dont un cas huit jours avant.

- Les tests habituels peuvent aussi être négatifs mais les réactions à des produits plus concentrés sont positives.

Ainsi deux enfants avaient une intra-dermo-réaction négative à la dilution du 200^{me}, mais positive au 1/100^{me}.

- Enfin, un autre malade a eu une réaction particulière. La cuti-réaction, pratiquée lors d'un épisode grippal, est constatée négative. Mais, cette même scarification est réapparue positive deux mois après cet épisode grippal, lors de l'hospitalisation pour la méningite.

Jusqu'ici, il n'a donc pas été vu de cuti-réaction négative. En voici 4 cas dont deux peuvent trouver une explication valable.

Précisons tout de suite que l'origine tuberculeuse de ces 4 méningites a été prouvée par les examens cyto-bactériologiques du liquide céphalo-rachidien.

— La première observation est une fillette âgée de 3 ans : M. Ch., hospitalisée à la clinique des maladies infantiles du Prof. BERNHEIM, le 1^{er} mars 1955 (observation F 1.606), dont les cuti, pratiquées en avril et en juillet 1954, sont négatives. A l'entrée, la cuti-réaction est douteuse. Les intra-dermo-réactions sont négatives et le B.C.G. test, négatif. Le bacille s'est révélé ultérieurement d'origine bovine. et les tests ne se sont positivés qu'au mois de novembre 1955.

— Par contre, dans le cas de M. A., âgée de 4 ans, hospitalisée le 15 juillet 1952 à la clinique des maladies infantiles du Prof. BERNHEIM, les tests sont négatifs. Cependant la mère de cette fillette est tuberculeuse et traitée. L'inoculation au cobaye du liquide céphalo-rachidien est positive. On ne note pas de maladie anergisante récente.

Les tests sont trouvés positifs quelques semaines après l'admission.

— Dans le cas de H. R., hospitalisée à la clinique des maladies infantiles du Prof. BERNHEIM, le 24 mars 1956 (observation F 2.263), tous les tests cutanés sont négatifs non seulement à l'entrée mais tout au long de la méningite tuberculeuse. L'enfant a eu la coqueluche un mois avant sa méningite. Sa cuti n'est trouvée positive que deux ans après.

— Enfin, dans le cas de V. J., hospitalisée le 10 août 1956, à la clinique des maladies infantiles du Prof. BERNHEIM (observation F 2.268), même négativité de tous les tests cutanés. L'enfant a cependant reçu le B.C.G. deux mois avant sa maladie, mais le virage n'a pas été contrôlé. Là encore, la cuti ne sera positive que deux ans après la méningite tuberculeuse.

3° L'EXAMEN DU FOND D'OEIL, pratiqué lors de l'hospitalisation, apporte aussi des éléments de diagnostic positif, et permet de juger de l'importance de l'atteinte. Le tableau suivant montre quelles sont les lésions observées. Le pronostic de la méningite tuberculeuse en fonction de celles-ci sera étudié plus loin.

	NON FAIT	NORMAL	FLOU	ŒDÈME	GRANUL.	ASSOC.	TOTAL
Nourrissons	9	30	0	2	7	2	50
Filles	4	49	0	5	7	7	72
Garçons	2	53	2	7	11	3	78
Total	15	132	2	14	25	12	200

Ainsi, le fond d'œil n'a été pathologique que dans 53 cas sur 200, soit 27 % du total.

En fait, dans 53 cas sur 185 où il a été pratiqué, soit 28,6 %.

4° L'ELECTROENCÉPHALOGRAMME a, lui aussi, presque toujours été pratiqué lorsque cela était possible. Il n'est pas un élément du diagnostic

différentiel de la méningite tuberculeuse, mais il permet, lui aussi, de préciser la gravité de l'atteinte et, surtout, il est un très bon moyen de surveillance de l'activité thérapeutique.

	NON FAIT	NORMAL	Local. diverses	ALTÉRATIONS			TOTAL
				Diffus.	Localisations De base	Postér.	
Nourrissons	22	4	7	13	1	3	50
Filles	20	12	7	16	13	4	72
Garçons	19	9	12	18	12	8	78
Totaux	61	25	26	47	26	15	200

Ainsi, le tracé électroencéphalographique, pratiqué dans 139 cas (69,5 %), s'est révélé altéré 114 fois (81 %). Les données de ce tableau sont celles de l'électroencéphalogramme du début de la maladie. Les résultats des tracés de la fin de la méningite seront vus avec les séquelles.

Les altérations sont le plus souvent diffuses au début. Les altérations postérieures sont, selon PASSOUANT et SALVAING, spécifiques des méningites tuberculeuses de l'enfant. Nous n'en relevons que 15 cas sur 139 (soit 10,7 %).

Ce n'est pas une altération qui permet de porter un pronostic certain comme nous le verrons, mais plutôt une modification de tracés consécutifs.

IV. — La ponction lombaire.

L'examen paraclinique qui confirme le diagnostic est la ponction lombaire. C'est elle qui permet aussi de suivre régulièrement l'évolution de la méningite tuberculeuse et d'adapter le traitement en fonction des variations cytochimiques du liquide céphalo-rachidien.

1° Presque toujours, LA CYTOCHIMIE DU LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN DE CES 200 CAS A ÉTÉ CONFORME AUX NOTIONS CLASSIQUES.

Les trois tableaux suivants précisent entre quelles limites varient les taux de glucose, d'albumine, et le nombre d'éléments. Dans l'ensemble, les formules cytochimiques ont été les suivantes : éléments en nombre situé au-dessus de 100 et au-dessous de 400 dans la plupart des cas, glycorachie abaissée entre 0,20 et 0,40, albuminorachie élevée autour de 1 gramme.

TAUX DE GLUCOSE EN G/L	0,20	0,30	0,40	0,50	TOTAL
	—	—	—	—	
Nourrissons	13	17	10	7	50
Filles	5	22	21	11	72
Garçons	7	16	18	20	78
Total	25	55	49	38	200

ALBUMINE EN G/L	0,50	1	2	TOTAL	
Nourrissons	3	11	22	14	50
Filles	11	25	29	7	72
Garçons	15	29	22	12	78
Total	29	65	73	33	200

ÉLÉMENTS BLANCS	20	100	400	TOTAL	
Nourrissons	1	10	31	8	50
Filles	4	22	39	7	72
Garçons	2	18	46	12	78
Total	7	50	116	27	200

Il ressort de l'étude de ces trois tableaux que les nourrissons sont, pour la plupart, placés dans les extrêmes de ceux-ci.

Ainsi 30 nourrissons sur les 50 ont une hypoglychorachie au-dessous de 0,30 gr. par litre, dont 3 au-dessous de 0,20, alors que pour les grands enfants la majorité des taux de glucose se trouve entre 0,20 et 0,40 répartis de façon à peu près égale autour de 0,30. De même pour l'albuminorachie. 36 nourrissons sur les 50 ont un taux supérieur à 1 gramme par litre (72 %) dont 14 au-dessus de 2 grammes, alors que 80 enfants grands ont un taux au-dessous de 1 gramme dont 24 au-dessous de 0,50 gr. par litre.

Outre ces constantes du liquide céphalo-rachidien et leur variation dans nos 200 cas de méningites tuberculeuses, c'est aussi l'examen bactériologique qui apporte la preuve tangible de l'origine tuberculeuse de ces méningites. Cette recherche du bacille en cause se fait sur le liquide céphalo-rachidien prélevé lors de l'hospitalisation, avant le début du traitement, par différentes techniques de laboratoire, examen direct, cultures, inoculations aux cobayes.

2° Cependant, il y a des ANOMALIES, ou du moins des ATYPIES, dans certaines formes liquidiennes. Les unes sont :

a) *Cytologiques* : lorsque les éléments blancs sont en nombre inférieur à 50, un problème nosologique se trouve parfois posé. Ainsi, 17 cas dans lesquels sont compris les 7 cas où la cytologie montra un nombre inférieur à 20, correspondent à cette éventualité.

Il s'agissait là, soit de réactions discrètes lors d'une miliaire, soit du premier stade d'une méningite qui deviendra ultérieurement typique, soit d'une réaction transitoire qui revêtit par la suite toute sa signification lors de l'apparition d'un tubercule cérébral.

Lorsque les éléments sont en nombre élevé mais que ce sont des polynucléaires, s'agit-il bien malgré cela d'une méningite tuberculeuse ?

Trois cas atypiques pour des méningites tuberculeuses, trois formes à polynucléaires d'emblée, se sont ainsi présentées :

— V. J..., 3 ans, est hospitalisé à la clinique des maladies infantiles, le 9 août 1958 (observation G 3.677). Température à 38°. Signes méningés. La ponction lombaire ramène un liquide contenant 410 éléments blancs, dont 95 % de polynucléaires et 5 % de lymphocytes. Mais les dosages chimiques sont plus évocateurs :

— Sucre : 0,25 gr. ;

— Albumine : 0,60 gr.

L'origine tuberculeuse est confirmée par la culture et l'inoculation positives et une radiographie thoracique montrant une adénopathie hilare droite. Dans l'entourage de cet enfant, se trouve d'ailleurs un frère en cours de traitement pour tuberculose miliaire.

— Ch. C..., 11 ans, est hospitalisé dans le service du Dr MONNET, le 4 août 1952 (observation 1.038). Cuti positive deux mois avant. Méningite atypique ayant débuté par une comitialité et une pyrexie à 38-39°.

Ponction lombaire : 230 éléments blancs, dont 61 % de polynucléaires et 39 % de lymphocytes.

Sucre : 0,50 gr.

Albumine : 0,50 gr.

Mais, là encore, la notion de primo-infection récente, d'une image radiographique évocatrice confirment la méningite tuberculeuse bien que culture, inoculation et recherche du contagé aient été négatives.

— M. P., 3 ans et demi, est hospitalisé dans le service du Dr MONNET, le 3 juillet 1952 (observation 1.143). Méningite tuberculeuse évoluant depuis trois semaines.

Ponction lombaire : 344 éléments blancs dont 85 % de polynucléaires et 15 % de lymphocytes.

Sucre : 0,62 gr.

Albumine : 0,40 gr.

Bacille de Koch non trouvé à l'examen direct, à la culture et à l'inoculation, mais radiographie très évocatrice : miliaire et adénopathie. Le contagé certain confirme : une grand-mère en contact avec cet enfant, est tuberculeuse ancienne, en cours de poussée évolutive traitée.

Ces trois garçons ont très bien guéri par un traitement antituberculeux.

b) D'autres anomalies peuvent porter sur les dosages chimiques du liquide céphalo-rachidien.

L'un des chiffres peut être normal, le reste de la formule permettant alors le diagnostic. Ce fut le cas 100 fois : 71 glychorachies au-dessus de 0,40 gr. par litre (35 %) et 29 albuminorachies au-dessous de 0,50 gr. par litre. Dans 20 cas, ces deux dosages chimiques de la première ponction lombaire étaient normaux, posant alors le problème des méningites lymphocytaires à liquide clair. Dans 9 de ces 20 cas, le bacille de Koch

fut retrouvé dans le liquide céphalo-rachidien. Ces 20 enfants ont guéri par le traitement de la méningite tuberculeuse diagnostiquée malgré cela.

c) Enfin, les *anomalies* peuvent porter sur la recherche *bactériologique*. C'est l'inoculation au cobaye qui donne le plus de sûreté. Mais il est certain et bien établi qu'une seule inoculation ne suffit pas. Une inoculation positive confirme le diagnostic, alors qu'il en faut trois négatives pour l'infirmier. Ceci s'explique par le fait qu'une ponction lombaire peut ramener un liquide céphalo-rachidien ne contenant pas de bacille de Koch, mais traduisant déjà l'inflammation méningée avant la rupture d'un tubercule dans le liquide.

Pendant les premières années sur lesquelles porte cette statistique, une seule inoculation était pratiquée.

C'est une des raisons pour lesquelles les recherches du bacille de Koch ont été négatives dans 62 cas.

Une autre raison de la négativité des recherches est la thérapeutique antérieure par streptomycine, isoniazide, ou par médicaments injectables associant pénicilline et streptomycine. Il faut d'ailleurs souligner le méfait de ces associations antibiotiques utilisées sans diagnostic confirmé, car quelques injections suffisent à nettoyer un liquide commençant à s'altérer et le diagnostic peut en être retardé, si d'autres éléments ne permettent pas de le confirmer.

Cependant l'origine tuberculeuse a été suspectée au vu des altérations radiologiques pulmonaires récentes (23 cas), les 10 autres enfants ayant une image thoracique normale.

Le pourcentage de ces radiographies normales est ici donc de 30 %, analogue à celui des cas où la méningite tuberculeuse était confirmée par la recherche du bacille de Koch. D'autres éléments permettent alors, pour ceux-ci, d'étayer l'hypothèse de méningite tuberculeuse : contexte biologique du liquide céphalo-rachidien montrant une réaction lymphocytaire avec hypoglychorachie et hyperalbuminorachie, contexte étiologique : notion de virage de cuti récent, sans traitement, ou notion de contag familial certain.



CHAPITRE III.

LES MOYENS THERAPEUTIQUES UTILISES DANS NOS 200 CAS

I. — Historique.

Le traitement de la méningite tuberculeuse a certes bien changé depuis l'époque où l'on ne prescrivait que vessies de glace et sédatifs des céphalées. Les chances de guérison n'étaient alors dues qu'aux seules défenses naturelles et à la résistance individuelle.

On peut distinguer quatre périodes au cours de la révolution qui a commencé en 1947.

— La première époque, on peut l'appeler ère de la streptomycine, de 1947 à 1952. On associait aux injections intra-rachidiennes des injections intramusculaires de streptomycine et des perfusions intraveineuses de P.A.S.

Initialement d'ailleurs, la streptomycine seule était utilisée en injections intramusculaires d'abord, qu'on arrêta au moindre signe d'intolérance, puis on avait perfectionné la technique : on utilisait la voie intra-rachidienne. En 1951, on associait les antibiotiques et les composés amino-salicylés. Le traitement était continu et prolongé par voie intra-rachidienne jusqu'à la normalisation du liquide céphalo-rachidien.

La thèse de M^{me} ROBERT étudiait la statistique de 235 cas hospitalisés dans les services de Pédiatrie de Lyon, entre 1947 et 1952, et traités par la streptomycine. Elle montrait fort bien cette évolution du pronostic. En 1946, « faire le diagnostic de méningite tuberculeuse était porter un arrêt de mort ».

En 1947, les 30 % de guérisons obtenus étaient un miracle. Puis les taux de mortalité s'abaissaient de 70 % à 66 %, puis à 44 % en 1951.

Depuis 1952, nous sommes passés de l'ère de la streptomycine à celle de l'isoniazide, bien que l'on continue à donner cet antibiotique. Et, depuis l'apparition de cette nouvelle arme thérapeutique, trois périodes se sont succédées, qui ont été caractérisées par la modification des médicaments administrés, des voies d'introduction et de la durée des traitements.

— La première période, après l'époque de la streptomycine seule ou associée au P.A.S., fut celle des deux premières années de l'isoniazide. Le traitement local restait à base de streptomycine.

Le traitement général comportait isoniazide par voie orale ou rectale lorsque la première était impossible, et streptomycine par voie intramusculaire.

— Au cours de la deuxième période, à la streptomycine intra-thécale on a associé de l'isoniazide. Le traitement général comportait streptomycine, isoniazide et corticoïdes.

Quelques malades, en 1954, ont reçu de la cortisone, mais c'est 1955 qui marque le vrai début de cet adjuvant thérapeutique.

— Enfin, ces dernières années, troisième période, a été tentée la suppression de la voie intra-rachidienne, alors que le traitement général restait le même.

Nous envisagerons d'abord la conduite thérapeutique qui a été suivie dans ces 200 cas, par voie générale, avec la streptomycine, avec l'isoniazide, avec le P.A.S., avec les corticoïdes, puis le cas du traitement local qui a été longtemps discuté.

II. — La streptomycine.

La streptomycine est un antibiotique dont les présentations et les formules chimiques ont varié au cours de ces dix dernières années.

Elle a d'abord été utilisée sous forme de sulfate, puis d'autres préparations étant apparues, c'est le panthoténate qui a été employé, puis la didro-streptomycine, et on est revenu au sulfate.

La didro-streptomycine a une oto-toxicité majeure dans le cas particulier de la méningite tuberculeuse, ou lors d'une infection tubo-tympanique ou d'une rhinite. Elle a provoqué quelques cas, étudiés avec les séquelles, de surdité brutale et irréversible chez des enfants. Aussi son utilisation a-t-elle très rapidement cessé.

La pharmacologie du sulfate de streptomycine est bien connue, de même que sa biochimie. C'est un antibiotique qui ne passe pas dans les méninges chez le sujet normal. Il en passe environ le tiers de la dose sanguine dans le liquide céphalo-rachidien d'un méningique.

Si l'on veut donc avoir un taux thérapeutique dans le liquide céphalo-rachidien, il faut l'injecter directement dans les méninges, ou utiliser par voie intramusculaire des doses élevées. Celles-ci ont provoqué l'apparition d'accidents cochléo-vestibulaires qui ont incité à les réduire et à associer les injections intra-thécales quotidiennes.

Par voie générale, intramusculaire, les doses ont beaucoup évolué depuis la mise au point de la thérapeutique isoniazidée.

En moyenne, elles étaient, en 1952 :

— Pour un grand enfant, autour de 70 milligrammes par kilogramme et par jour, la dose la plus forte injectée étant de

150 milligrammes par kilogramme et par jour chez un enfant pesant 13 kilogrammes, soit 2 grammes par jour de streptomycine ;

- Pour les nourrissons, elles étaient relativement plus élevées, oscillant entre 90 et 110 milligrammes par kilogramme et par jour.

On peut constater, sur les courbes ci-contre (4), que ces doses ont été réduites, et que les injections quotidiennes ne comportent, actuellement, en moyenne, plus que 50 milligrammes par kilogramme chez le grand enfant, et 55 milligrammes par kilogramme chez le nourrisson

La durée du traitement streptomyciné est passée, dans le même laps de temps, de onze mois à six mois, chez le grand enfant, et de onze mois à sept mois, chez le nourrisson.

Les doses initiales, dont nous avons parlé, sont réduites progressivement à la fin du traitement, ainsi que le rythme des injections qui, dans l'ensemble des 200 cas, n'ont plus été pratiquées, à partir du cinquième, sixième mois, que tous les deux jours. La durée maximum du traitement streptomyciné a été, en 1952, de dix-sept mois, alors que jamais elle n'a dépassé neuf mois en 1959.

III. — Le P. A. S.

Le P.A.S. n'est plus employé comme il l'était en 1951. Dans la pratique thérapeutique, il a été remplacé par l'isoniazide qui lui est bien supérieur. Aussi, ce moyen n'est-il plus utilisé que dans certains cas que nous allons envisager.

Depuis 1952, seuls 19 cas sur les 200 ont été traités avec du P.A.S., alors que, pratiquement, avant cette date, toutes les méningites tuberculeuses avaient leurs perfusions de P.A.S.

Ces 19 cas comprennent : 16 grands enfants et 3 nourrissons. C'est surtout en 1952 que l'on a continué à donner du P.A.S., parce que l'on n'était pas encore fixé sur les résultats thérapeutiques de l'isoniazide. En effet, cette année-là groupe à elle seule 7 des 19 cas traités avec des perfusions, dont 5 grands enfants et 2 nourrissons.

Ceci permet de constater que le P.A.S., qui jouait déjà avant l'isoniazide un rôle de second plan, est, sinon tombé dans l'oubli, du moins passé au troisième plan, et n'est plus là que comme thérapeutique d'appoint.

C'est dès l'avènement de l'Isoniazide que l'on s'aperçoit que le P.A.S. a été supplanté par celui-ci.

En 1952, 5 grands enfants et 2 nourrissons, atteints de méningite tuberculeuse, étaient traités depuis quelque temps par perfusions de P.A.S., et par streptomycine intramusculaire.

STREPTOMYCINE DOSES ET DUREE

GRANDS ENFANTS

En trait plein : dose.
En trait pointillé : durée.

Durée en mois :
Doses en mg./kg./j.

Durée

Doses

1952

1953

1954

1955

1956

1957

1958

1959

NOURRISSONS

Doses et durée moyennes
des cas traités
chaque année

Durée

Doses

1952

1953

1954

1955

1956

1957

1958

1959

Lorsqu'on a pu disposer d'isoniazide, tout naturellement, les perfusions ont été remplacées par l'administration d'isoniazide par voie orale.

On ne peut donc pas juger des résultats comparatifs, ni dire que le P.A.S. n'est plus indispensable, deux facteurs ayant été modifiés au même moment : disparition progressive du P.A.S., apparition brutale de l'isoniazide.

Mais, une seule chose comptait alors : le taux de mortalité, qui s'est abaissé de 50 à 20 % pour les grands enfants, en quelques mois.

En 1953, un cas traité sur 43 hospitalisés. Il s'agissait d'une fillette de 3 ans, T. Y., hospitalisée le 13 septembre 1953 dans le service du Dr MONNET (observation 1.158), chez laquelle, en raison d'un coma, a été utilisé, sans succès d'ailleurs, tout l'arsenal thérapeutique dont nous disposions.

En 1954, un cas encore sur 27 traités, mais qui a reçu des doses de P.A.S. importantes associées d'ailleurs à streptomycine, isoniazide et corticoides par voie générale et intra-rachidienne. Il s'agit du jeune G. J., âgé de 11 ans, hospitalisé le 26 juillet 1954 dans le service du Dr MONNET (observation 4.909) dont le bacille contaminateur s'était révélé très sensible au P.A.S., et aussi aux autres antibiotiques testés. L'enfant a reçu 61 flacons en perfusion au cours de son traitement et a avalé un nombre de comprimés correspondant à 5 kilogrammes de P.A.S.

Précisons que son traitement a dû être poursuivi pendant vingt et un mois, la stabilisation n'ayant pu être obtenue avant.

En 1956, un nourrisson, C. O., hospitalisé le 18 février 1956, dans le service du Dr MONNET (observation 3.605), a été traité au P.A.S., dont il a reçu 2 grammes par jour. Le bacille était résistant à 100 γ de streptomycine. Les images thoraciques de miliaire et d'adénopathies, le coma, les convulsions avaient fait, malgré cette résistance in vitro, associer du P.A.S. aux 2 grammes par jour de streptomycine intramusculaire, dose importante chez un nourrisson de 14 mois, et aux 100 milligrammes par jour d'isoniazide par voie orale.

Malgré cela, l'issue a été fatale au bout de quinze jours de traitement. l'enfant n'étant jamais sorti de son coma. L'examen anatomo-pathologique pratiqué montrait une énorme gangue à la base des hémisphères, une hydrocéphalie importante avec tissu cérébral réduit à une simple coque.

Toujours en 1956, le jeune F. B., autre cas de streptomycino-résistance, hospitalisé le 13 août 1956, dans le service du Dr JEUNE (observation 1469 Pa), a été traité par l'association :

- P.A.S. en perfusion ;
- Isoniazide par voie orale et locale ;
- Hydrocortisone locale et cortancyl ;
- Et streptomycine en intramusculaire, intra-rachidienne et sous-occipitale.

Là encore, le traitement s'est soldé par un échec, mais brutal, lui, dû à un engagement après ponction sous-occipitale.

En 1957, quatre cas ont eu une thérapeutique à base de P.A.S. Trois cas concernaient des méningites tuberculeuses sans histoire particulière, qui ont bien guéri, leur traitement comportant des perfusions de 3 à 8 grammes de P.A.S. par jour pendant trois à six mois.

Le quatrième, dont la gravité clinique, biologique, et l'altération importante de l'électroencéphalogramme nous avait fait utiliser cette arme à la dose de 10 grammes par jour pendant un mois. Mais là, échec thérapeutique.

Ainsi, dans les 4 cas restants, 1 en 1957, 2 en 1958, et 1 en 1959, le P.A.S. n'a été prescrit qu'en raison, soit d'une résistance à la streptomycine ou à l'isoniazide, soit d'une gravité alarmante des symptômes. Trois de ces enfants sont d'ailleurs décédés sans que le P.A.S. n'ait amélioré la situation.

Ce ne sont donc pratiquement plus que dans ces deux indications qu'il est utilisé, sans que pour autant la suppression du P.A.S. n'entraîne un moins bon pourcentage de guérison, parce qu'il ne semble pas, pour des enfants hospitalisés au même stade de gravité moyenne de leur méningite, qu'il y ait une différence entre ceux qui en avaient reçu, et ceux qui n'avaient pas eu ces perfusions, dans la qualité ou la rapidité de la guérison.

On peut objecter que l'association des trois moyens thérapeutiques évite l'apparition de résistances au cours du traitement, ou qu'elle potentialise l'action de chacun. En fait, les doses thérapeutiques utilisées pour l'isoniazide et la streptomycine ne laissent pas le temps aux résistances d'apparaître, et la guérison survient aussi rapidement.

IV. — L'isoniazide.

C'est l'isoniazide qui a permis de réduire la durée d'administration et les doses de streptomycine depuis 1952.

Sa venue a été une révolution pour cette raison d'une part, et parce que, d'autre part, il a encore abaissé le taux de mortalité.

Il a enfin permis de substituer à une thérapeutique injectable douloureuse et risquée par voie locale, une chimiothérapie par voie orale au moins aussi efficace, et que l'on peut prolonger sans risques ni inconvénients graves pour le malade.

Nous avons assimilé l'année 1952 comme date d'apparition et d'utilisation de l'isoniazide, bien qu'en réalité, dès la fin de l'année 1951, quelques traitements en comportaient.

Plusieurs enfants, en traitement depuis de longs mois par streptomycine et P.A.S., ont pu être guéris plus rapidement lorsqu'a été ajouté l'isoniazide.

D'emblée, on a pu constater que la nouvelle arme mise à la disposition du médecin était certainement la plus efficace contre le bacille de Koch.

Tous les auteurs n'étaient, certes, pas d'accord, à cette époque, sur les voies à utiliser pour obtenir le meilleur effet, ni sur les doses.

C'est par tâtonnements successifs que l'on a pu apprécier les doses utiles. En effet, certains malades ont eu 50 milligrammes par jour (dose totale), d'autres 800 milligrammes par jour, sans incident d'ailleurs, mais tous guérissaient déjà.

Ces deux doses étaient des extrêmes bien sûr. Ce n'est qu'après plusieurs essais que l'on a pu préciser les caractères biochimiques de l'isoniazide et ses modalités d'action. Certains auteurs l'injectaient par voie locale, mais on s'est aperçu que les deux tiers ou les trois quarts de la dose sanguine passaient dans le liquide céphalo-rachidien, donnant ainsi des concentrations très suffisantes pour agir sur le bacille. Le taux sanguin utile pouvait aussi bien être obtenu par voie orale que par voie rectale.

Mais, toujours, les méninges étaient perméables à ce produit, et il paraissait désormais évident que l'injection intra-rachidienne n'était pas indispensable.

C'est à la suite de ces constatations que plusieurs auteurs américains s'étaient cru permis, dès 1953, de ne plus faire de traitement local.

Malheureusement, les modalités d'utilisation de l'isoniazide n'étaient pas encore certaines, et ces auteurs, à la suite de déboires, avaient dû revenir sur leur prise de position, un peu prématurée semble-t-il.

RAMOS insistait, à cette époque, sur la notion de « doses efficaces ».

Si le traitement comporte des injections intra-rachidiennes, la question ne se pose pas, mis à part le problème des ponctions lombaires quotidiennes. Mais si l'on veut éviter celles-ci, ou du moins alléger cette servitude, il faut augmenter les doses orales, c'est-à-dire les doses qui passent dans le liquide céphalo-rachidien. Avec la streptomycine, cela n'était pas possible en raison des risques encourus, mais avec l'isoniazide il n'en était plus de même. RAMOS et ses collaborateurs préconisaient donc des doses fortes : 40-50 milligrammes par kilogramme et par jour, et prolongées pendant un à deux ans.

Si l'on veut donc avoir une certaine marge de sécurité, entre les taux bactériostatiques et les taux réels, pour éviter des résistances possibles, il faut donner des doses assez importantes.

Ainsi, peu à peu, on savait à quoi s'en tenir et comment se conduire vis-à-vis de l'isoniazide : la voie intra-rachidienne n'était pas nécessaire pour ce produit, ce qui ne voulait pas dire qu'il n'était pas utile d'injecter localement de la streptomycine.

Les doses faibles, telles qu'on les utilisait au début : 5 à 10 milligrammes par kilogramme et par jour, étaient à proscrire.

Ainsi, on pouvait s'apercevoir que le nombre des rechutes était très réduit, et que celui des blocages ne comptait presque pas, l'isoniazide étant un fibrolytique, contrairement à la streptomycine, dont un des moyens d'action était précisément la fibrose.

La conduite thérapeutique isoniazidée nécessite une surveillance étroite de la formule du liquide céphalo-rachidien, qui permet de suivre l'efficacité du médicament, de noter l'amélioration et de régler les doses initialement assez fortes.

Les doses, administrées quotidiennement, allaient, en 1952, de 5 à 50 milligrammes par kilogramme et par jour. Mais, en moyenne, elles étaient, chez le grand enfant, de 17 milligrammes par kilogramme et par jour. Depuis, la conduite thérapeutique n'a pas tellement varié. puisqu'après avoir donné 25 milligrammes par kilogramme et par jour en 1954, en 1959, 17 milligrammes par kilogramme et par jour (en moyenne) étaient considérés comme suffisants.

Pour les nourrissons, les doses sont, comme dans le cas de la streptomycine, relativement plus élevées, et sont fixées autour de 20 milligrammes par kilogramme et par jour.

La durée moyenne du traitement, telle que nous la voyons sur les courbes ci-contre (5), n'est pas la durée véritable. Si on voit la durée d'administration se réduire progressivement au cours de ces dernières années, ce n'est qu'un artéfact. Il s'agit là tout simplement de la durée du traitement isoniazidé à l'hôpital. Parce qu'après leur sortie, une fois que tout est stabilisé, et que la guérison définitive est acquise, les malades continuent leur prise quotidienne de comprimés d'isoniazide, soit en maison de convalescence, soit chez eux.

Ceci permet de constater que la durée d'hospitalisation pour une méningite tuberculeuse s'est considérablement réduite depuis l'avènement de l'isoniazide.

Mais alors quelle est la durée effective du traitement ?

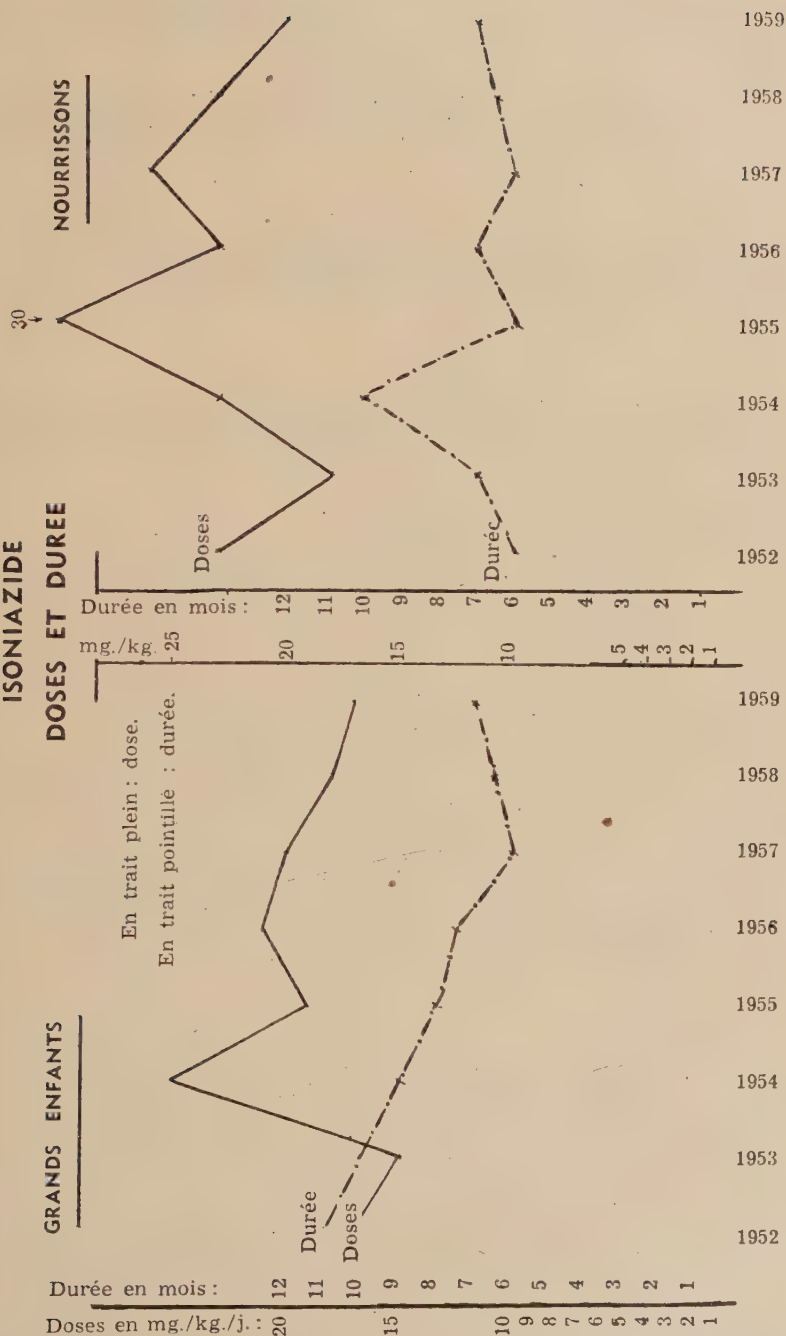
A un certain nombre de parents, qui nous ont récemment amené leurs enfants pour un bilan séquellaire, nous avons demandé si le traitement avait été réellement poursuivi. On peut dire qu'ils l'avaient fait, et même que, la gravité de la maladie les ayant frappés, quelques-uns avaient continué au-delà du temps prescrit.

Au mois d'avril 1960, nous est parvenue la lettre d'une maman, dont l'enfant, âgée de 8 ans, avait été hospitalisée en 1957 pour une méningite

ISONIAZIDE

DOSES ET DUREE

GRANDS ENFANTS



tuberculeuse de gravité moyenne, demandant si elle pouvait cesser sans danger de donner à son enfant ses quatre comprimés quotidiens d'isoniazide.

La voie d'administration est orale dans la grande majorité des cas, ou, lorsque cela est impossible, rectale, qui semble donner des concentrations liquidiennes semblables.

Parfois, les deux voies ont été utilisées, la voie orale donnant une concentration sanguine assez rapide et assez forte, la voie rectale, une concentration moins forte, mais plus prolongée.

Ainsi, dans cette observation :

Le jeune W.-S. E..., 15 ans, 60 kilogrammes, est hospitalisé, le 8 juin 1955, dans le service du Dr MONNET (observation 3.555), pour méningite tuberculeuse avec signes cliniques classiques. Cuti-réaction négative quatre mois avant, mais positive huit jours avant.

Cyto-chimie du liquide céphalo-rachidien :

- Eléments blancs : 200 dont 75 % de lymphocytes, 20 % de polynucléaires et 5 % d'éléments divers ;
- Sucre : 0,38 ;
- Albumine : 1,05.

Mais la culture et l'inoculation sont négatives, l'enfant ayant reçu streptomycine et isoniazide avant son entrée à l'hôpital. Radiographie pulmonaire et fond d'œil sont normaux. Cependant, notion de contage et de virage de cuti confirment le diagnostic. On met l'enfant à la streptomycine : 1,50 gr. par jour. et à l'isoniazide : 500 milligrammes par jour per os, et 1 gramme par jour en suppositoires, soit 1,50 gr. d'isoniazide par jour, ce qui est une dose élevée (25 milligrammes par kilogramme et par jour).

Cette conduite thérapeutique isoniazidée a été gardée pendant neuf mois. L'enfant a très bien guéri, sans incidents thérapeutiques. Toutefois, c'est la dose d'isoniazide la plus forte qui ait été jamais donnée.

Seules séquelles : des *vergetures* apparues en dehors de tout traitement cortisonique, sans doute par l'action de l'isoniazide.

Il est nécessaire de préciser un point : pour pouvoir dresser les courbes des doses, aussi bien de l'isoniazide que de la streptomycine, lorsque les doses ont varié au cours du traitement, il a fallu utiliser des chiffres moyens, c'est-à-dire que certains chiffres représentaient la moyenne des doses reçues. Il s'agit donc là d'un artifice. Parfois les doses initiales sont plus élevées, ou, au contraire, c'est l'inverse. Mais, en général, au cours d'un traitement, les doses quotidiennes étaient fixées pour toute la durée de celui-ci. Et ces cas particuliers ne sont pas nombreux. Cependant, la thérapeutique étant basée sur l'évolution cytochimique du liquide céphalo-rachidien, sur l'évolution clinique et sur les données des examens paracliniques, on peut être amené à modifier la conduite thérapeutique.

Prenons quelques exemples :

— C... Ch., 7 ans, 15,5 kgr., est hospitalisée le 8 juin 1951, à la clinique des maladies infantiles du Prof. BERNHEIM (observation F 553). Elle présente, à son entrée, une méningite tuberculeuse avec électroencéphalogramme normal.

Ponction lombaire : 16 éléments blancs.

Sucre : 0,34.

Albumine : 0,30.

La cuti était négative trois mois avant, et à l'entrée. Depuis deux ou trois mois, cette enfant avait de petits troubles du caractère. Mais la radiographie thoracique est formelle : adénopathies bilatérales et image de miliaire. De plus, l'inoculation est positive.

Le traitement institué comporte par voie générale :

- P.A.S. : perfusion de 6 grammes par jour ;
- streptomycine : 1,50 gr. par jour ;
- et streptomycine locale en intra-rachidienne.

L'isoniazide, en effet, n'était pas encore utilisé. Lorsqu'on dispose de ce médicament, la méningite évolue déjà depuis sept mois. Le liquide céphalo-rachidien est presque normalisé, mais il est apparu à l'électroencéphalogramme un foyer de souffrance cérébrale localisé.

L'enfant reçoit alors pendant quelque temps 200 milligrammes d'isoniazide par jour. Cette dose (12,5 mgr. par kilogramme) restant inactive, on donne alors 800 milligrammes par jour (45 milligrammes par kilogramme et par jour) tout en continuant la streptomycine aux mêmes doses, ainsi que le P.A.S. pendant trois mois. L'isoniazide est arrêté neuf mois après, soit au seizième mois de l'évolution, le processus tuberculeux étant stabilisé. La streptomycine est arrêtée au vingtième mois.

Il est vrai qu'à cette époque on était au début de l'isoniazide, ce qui explique aussi que l'isoniazide ait été arrêté avant la streptomycine.

— Le 9 mai 1952, alors que l'on disposait déjà depuis plusieurs mois de la nouvelle arme thérapeutique, B. J.-P., 3 ans, 13 kilogrammes, est hospitalisé à la clinique des maladies infantiles du Prof. BERNHEIM (observation G 703) pour une méningite tuberculeuse grave, avec convulsions et somnolence.

Là encore, formule liquidienne atypique, avec 390 éléments blancs dont 11 % seulement de lymphocytes.

Sucre : 0,50 gr.

Albumine : 0,40 gr.

Le traitement comporte :

- streptomycine intra-rachidienne et intramusculaire : 1 gramme par jour ;
- isoniazide : 50 milligrammes par jour, soit à peine 4 milligrammes par kilogramme et par jour.

Les signes biologiques et cliniques ne s'améliorent pas. On augmente les doses d'isoniazide jusqu'à 100 milligrammes (7,5 mgr. par kilogramme et par jour), puis 150 milligrammes, enfin 300 milligrammes.

Cette dose est maintenue pendant un an. On avait commencé par un chiffre très bas correspondant à 5 milligrammes par kilogramme et par jour, puis continué par un chiffre normal (25 milligrammes par kilogramme et par jour) qui a été suffisant pour amener la guérison.

Ainsi, dans les premiers temps de l'isoniazide, c'est par tâtonnements que l'on fixait la dose efficace. Actuellement, le type de traitement n'est plus le même. On ne teste plus la sensibilité clinique ou biologique de la méningite à l'isoniazide, mais on donne d'emblée une dose susceptible d'amener une amélioration, une dose « efficace » selon RAMOS.

Au besoin, on l'augmente si la sensibilité du bacille n'est pas bonne, ou si la cytochimie du liquide céphalo-rachidien ne semble pas se rapprocher des normes assez rapidement.

Lorsque la normalisation liquidienne est obtenue, on peut diminuer les doses de streptomycine qu'on arrête lors de la normalisation de l'électroencéphalogramme, mais, de toute façon, on continue à donner l'isoniazide pendant plusieurs mois après celle-ci.

Voici une observation qui illustre cette conduite thérapeutique :

— Vi. C. est hospitalisée, le 28 janvier 1959, dans le service du Dr JEUNE. Température à 38°, vomissements, douleurs abdominales, somnolence, raideur, spasticité du membre inférieur gauche, adénopathies carotidiennes tuberculeuses. La percuti est positive à l'entrée. Radiographie thoracique et fond d'œil normaux. La ponction lombaire retire un liquide céphalo-rachidien contenant :

- 300 éléments blancs par millimètre cube dont 90 % de lymphocytes et 10 % de polynucléaires ;
- 0,30 gr. de sucre ;
- 0,70 gr. d'albumine.

Culture et inoculation sont négatives, le traitement ayant été commencé cinq jours avant. De plus, électroencéphalogramme altéré.

L'enfant reçoit comme traitement : onze injections intra-rachidiennes de 12,5 mgr. de streptomycine, 1 gramme par jour de streptomycine intramusculaire et de l'isoniazide, à la dose de 300 milligrammes par jour par voie orale.

En deux mois, le liquide céphalo-rachidien se normalise, mais la thérapeutique est continuée jusqu'à la normalisation de l'encéphalogramme au sixième mois.

A ce moment, la streptomycine est arrêtée, et l'isoniazide est continué. L'enfant sort de l'hôpital quelques jours après. Il n'a cessé de prendre ses six comprimés d'isoniazide que quatorze mois après le début de sa maladie. L'enfant est guéri, mais son tracé électroencéphalographique est encore quelque peu instable, mais non évolutif, et il persiste une gêne à la marche liée aux troubles moteurs initiaux de la jambe gauche qui n'ont pas totalement disparu.

Mais ceci n'est qu'un exemple, car le traitement doit être adapté à chaque cas, fonction du degré de gravité, de l'importance de la réaction liquidienne, et de l'altération de l'électroencéphalogramme.

Certains incidents sont attribués à l'I.N.H.

Tel est le cas de la jeune R. G., 7 ans, hospitalisée le 12 juillet 1953, dans le service du Dr JEUNE (observation 435 Pu). Cette fillette a présenté, au quatrième-cinquième mois de son traitement, un délire hypomaniaque spontanément résolu.

Incontestablement, l'isoniazide a une neuro-activité à hautes doses. Et il peut provoquer des excitations maniaques comme d'ailleurs des dépressions. Mais ce terme de hautes doses est impropre, parce que trop relatif. Il est préférable de parler de tolérance individuelle.

Il a été étudié le cas de ce garçon pesant 60 kilogrammes, hospitalisé dans le service du D^r MONNET (observation 3.555), qui recevait 1,5 gr. d'isoniazide par jour et qui n'a pas présenté de troubles neuro-psychiques. Au contraire, la jeune R. G. ci-dessus ne recevait que 300 milligrammes d'isoniazide par jour, ce qui ne faisait que 17 milligrammes par kilogramme de poids, dose nécessaire pour obtenir un résultat.

Il est certain que des bouffées hypomaniaques à minima peuvent passer inaperçues, ou des épisodes convulsifs être attribués à la maladie et non à son traitement. Il est très difficile alors de faire la part des choses et de rendre l'isoniazide responsable d'un trouble neurologique peut-être dû à l'évolution du processus tuberculeux.

L'observation du jeune S. R., 15 mois, hospitalisé à la clinique des maladies infantiles du Prof. BERNHEIM (observation C 4.118), semble pourtant ne pas laisser de doute. Ce nourrisson présentait une méningite tuberculeuse évoluant depuis quinze jours, classique par ses signes cliniques et biologiques. L'électroencéphalogramme était altéré : ralentissement occipital.

Le traitement comportait : 10 milligrammes par jour de streptomycine en intra-rachidiennes pendant trois semaines, et des injections dans la fente sphénoïdale de streptomycine, 5 milligrammes par jour pendant huit jours.

Par voie générale :

0,50 gr. de streptomycine intramusculaire et 200 milligrammes d'isoniazide par jour, pendant cinq mois.

On avait aussi ajouté 10 milligrammes de deltadehydrocortisone par jour, pendant trois mois.

Au quatrième mois, sont apparues des convulsions étiquetées apyridoxinémiques, mais non confirmées par des épreuves de laboratoire.

Ces convulsions ont rapidement disparu par un traitement à base de vitamine B 6.

Les convulsions sous traitement isoniazidé sont dues, en effet, à une carence en vitamine B 6. Il serait logique, pour les éviter, de prescrire systématiquement de la pyridoxine. Mais tous les auteurs ne sont pas d'accord sur ce point.

Certains disent, en effet, que les doses élevées de pyridoxine contre-carrent l'action antibacillaire de l'isoniazide.

Quelle conduite adopter alors devant ces contradictions ? Les doses moyennes d'isoniazide ne semblent pas entraîner d'apyridoxinémie assez importante pour provoquer l'apparition d'accidents. L'abstention est donc logique dans ces cas.

Par contre, les doses fortes d'isoniazide sont toxiques, et il conviendrait d'associer alors de petites doses de vitamine B 6. Mais il n'est peut-être pas indispensable de le faire de façon systématique. Et c'est par l'épreuve de charge au tryptophane, avec contrôle de l'élimination urinaire d'acide xanthurénique, que l'on pourra décider de la conduite à tenir. Il s'agit bien là, en effet, d'un test d'utilisation de la pyridoxine.

Celle-ci est mal assimilée au cours des traitements isoniazidés. Aussi devant un test au tryptophane très positif est-il nécessaire de donner de la vitamine B 6.

Les convulsions sont une traduction de cette non assimilation de la pyridoxine.

Mais les polynévrites vraies en sont une autre, qu'elles aillent de l'abolition temporaire des réflexes achilléens au tableau complet avec ses paresthésies et hypo ou areflexies totales.

Trois cas de polynévrites, dues à l'I.N.H., seront vus plus loin.

Un autre inconvénient de l'isoniazide par voie locale, lorsqu'il était utilisé, était une tendance certaine à provoquer des hémorragies. Plusieurs observations en font état, dont celle vue plus haut, à propos d'une surinfection.

En voici deux autres :

— L. B. S., 6 ans et demi, hospitalisée le 10 juin 1953, dans le service du Dr JEUNE (observation 463 Pu), avait été contaminée par un bacille résistant à 50 γ d'isoniazide, 1 γ de streptomycine et totalement résistant au P.A.S.

Le traitement comportait donc, en raison de ces résistances, outre 300 milligrammes par jour d'isoniazide par voie orale continués un an à l'hôpital, et 1 gramme de streptomycine par jour par voie intramusculaire pendant quatre mois, dose abaissée à 0,75 gr. pendant les huit mois suivants, des injections intrarachidiennes de streptomycine : 10 milligrammes, et d'isoniazide : 25 milligrammes par jour pendant deux mois, doses gardées pour la streptomycine, mais réduite à 12,5 mgr. pour l'isoniazide pendant les cinq mois suivants.

Des sous-occipitales, pendant une semaine, de streptomycine : 10 milligrammes, d'isoniazide : 12,5 mgr.

Après le premier mois du traitement, le liquide céphalo-rachidien était normal. Mais, ultérieurement, les ponctions lombaires de contrôle ramènent, à plusieurs reprises, un liquide céphalo-rachidien rouge dans lequel l'examen retrouve des hématies.

L'enfant a bien guéri malgré les résistances du bacille, mais a continué à prendre, pendant six mois, 300 milligrammes d'isoniazide par voie orale.

— Une autre observation est celle de D. J., âgé de 14 ans, hospitalisé le 13 juin 1953, dans le service du Dr JEUNE (observation 638 Pa).

Le traitement institué de sa méningite comportait :

— Par voie générale :

De la streptomycine intramusculaire : 2 grammes par jour pendant cinq mois, puis 1 gramme par jour pendant sept mois ;

De l'isoniazide oral : 600 milligrammes par jour pendant un an.

— Par voie locale :

Intra-rachidienne : 25 milligrammes d'isoniazide ; 20 milligrammes de streptomycine ; injections pratiquées tous les jours pendant quatre mois ;

Sous-occipitale : injections quotidiennes pendant trois mois et demi de : 25 milligrammes d'isoniazide ; 20 milligrammes de streptomycine.

Pendant ce traitement intra-thécal prolongé, de nombreuses poussées cellulaires ont pu être notées, mais une franche hémorragie méningée avec coma et déviation de la tête à gauche, a obligé à interrompre le traitement local.

L'enfant a guéri. Mais la formule de son liquide céphalo-rachidien a mis un an à se normaliser, alors que son électroencéphalogramme était normal depuis cinq mois déjà.

V. — Les corticoïdes.

Depuis 1954, ont été associés aux thérapeutiques antibiotiques des méningites tuberculeuses, des corticoïdes.

En effet, c'est approximativement de cette époque que datent différents travaux, notamment ceux de BULKELEY, de COCCHI, de FOUQUER et ses collaborateurs.

Les résultats de ces expériences, il faut l'avouer, n'étaient pas très concluants. Tous ces auteurs utilisaient souvent des voies différentes et n'avaient pas alors d'éléments de comparaison. De toute façon, ces travaux ont montré la voie : un traitement anti-inflammatoire peut donner des résultats dans le traitement de la méningite tuberculeuse. Ces auteurs ont constaté que la cortisone par voie générale n'avait pas d'intérêt, mais, par contre, que l'hydrocortisone par voie intra-rachidienne amenait des guérisons plus rapides.

Plusieurs préparations ont été utilisées dans nos 200 cas :

- soit l'hydrocortisone par voie intramusculaire ;
- soit la deltadehydrocortisone par voie orale ;
- soit, enfin, l'A.C.T.H.

Depuis 1954, année où nous avons commencé à ajouter à notre thérapeutique, des corticoïdes, 127 méningites tuberculeuses ont été hospitalisées, mais 80 malades seulement en ont reçu, soit 63 %. C'est surtout en 1954 que le pourcentage des malades qui en ont reçu a été faible : 3 sur 27.

Depuis, l'utilisation des stéroïdes a été généralisée progressivement. En 1955, 13 sur 21 en ont reçu. En 1959, la totalité de nos malades a été traitée de cette façon. Lorsqu'il y avait une thérapeutique locale comportant des corticoïdes, c'est à l'hydrocortisone que l'on s'adressait, à des

doses comprises entre 5 milligrammes, chez le nourrisson, et 12,5 mgr., chez le grand enfant, par injection intra-rachidienne associée, au cours de la même injection, aux antibiotiques. Dix cas seulement ont été traités ainsi. Depuis, de francs succès n'ayant pas été obtenus par ce mode d'administration, il a été abandonné. Certes, les albuminorachies baissaient de façon très sensible, parfois spectaculaire, mais très passagère. Dès l'interruption, tout redevenait semblable à l'état antérieur. On était alors obligé de poursuivre les traitements cortisoniques longtemps. On sait à quoi cela expose comme complications.

C'est surtout par voie générale que l'on a administré ces anti-inflammatoires :

- Cortisone injectable, aux doses de 50 à 150 milligrammes par jour chez le grand enfant, et de 20 à 50 milligrammes par jour chez le nourrisson ;
- A.C.T.H.-retard administrée à la dose de 10 à 30 milligrammes selon le poids ;
- Enfin, ces deux dernières années, deltadehydrocortisone aux doses de 1 à 2 milligrammes par kilogramme de poids et par jour, par voie orale.

Lors de la mise au point de cette thérapeutique anti-inflammatoire avec laquelle il fallait se familiariser, plusieurs surinfections ont certainement été provoquées ou facilitées par ce traitement :

Trois surinfections pour la seule année 1955, alors qu'il n'y en avait pas eu en 1954, surinfections dont une ne put être jugulée. Mais des incidents par la thérapeutique cortisonique sont toujours possibles, si l'on ne prend pas certaines précautions notamment lorsqu'il faut l'arrêter.

Ainsi, une fillette ayant eu un traitement comportant 25 milligrammes de deltadehydrocortisone par jour, pendant douze jours seulement, a fait un collapsus qui a obligé à entreprendre précipitamment une cure de relance des surrénales par de l'A.C.T.H.

Actuellement, sont pratiqués deux sortes de traitements anti-inflammatoires, ou plus précisément le traitement lui-même ne posant pas de problème, c'est de deux façons que l'on peut terminer le traitement : deux exemples vont le montrer :

G. E., 23 mois, hospitalisée le 2 janvier 1958, dans le service du Dr JEUNE (observation 1.374 Pu), présente simultanément : oreillons et méningite tuberculeuse.

Formule liquidienne classique.

Culture et inoculation positives.

Le traitement institué comporte uniquement par voie générale :

- Streptomycine intramusculaire : 0,50 gr. par jour ;
- Isoniazide : 200 milligrammes par jour ;
- Cortancyl : 15 milligrammes par jour.

Le cortancyl est continué pendant trois mois à cette dose et arrêté alors que l'on relance les surrénales par de l'A.C.T.H., pendant trois jours. La normalisation du liquide céphalo-rachidien a été obtenue en deux mois et demi, et celle de l'électroencéphalogramme en six mois. La streptomycine est alors arrêtée. L'enfant est partie trois mois en convalescence, pendant lesquels son isoniazide a été continué.

Ainsi, dans cette observation, l'altération importante du tracé électroencéphalographique d'entrée a disparu en six mois, et aucun incident à l'interruption du traitement anti-inflammatoire n'a été signalé.

Un autre exemple montre l'interruption progressive des corticoïdes.

— P. C., 8 ans, entre le 23 février 1957, à l'hôpital Debrousse, dans le service du Dr JEUNE (observation 1.145 Pu), présentant un syndrome méningé net, alors qu'on ne notait aucune notion de primo-infection antérieure.

A la ponction lombaire, liquide céphalo-rachidien contenant :

- 83 éléments blancs dont 85 % de lymphocytes ;
- 0,35 gr. de sucre ;
- 0,75 gr. d'albumine.

Culture et inoculations positives.

Radiographie thoracique : aspect prémiliaire.

Fond d'œil normal.

Electroencéphalogramme altéré.

L'enfant reçoit, pendant quatre mois environ, 500 milligrammes par jour d'isoniazide par voie orale ; 1 gramme de streptomycine intramusculaire par jour ; et du cortancyl. Ce dernier est ainsi administré :

- Pendant les quarante-deux premiers jours : 20 milligrammes par jour ;
- Puis pendant les douze jours suivants : 15 milligrammes par jour ;
- Puis on abaisse cette dose à 10 milligrammes pendant les cinquante-sept jours suivants ;
- Enfin, on termine par un mois de traitement à 5 milligrammes par jour de cortancyl.

Ainsi, avec ce traitement, on voit le liquide céphalo-rachidien se normaliser en cinquante jours, et l'électroencéphalogramme devenir sub-normal, car il persiste quelques petites irrégularités temporales postérieures droites, en quatre mois.

Et, malgré ce traitement long, et assez sévère, puisque la dose totale de corticoïdes reçue est de 1,5 gr., on n'a noté aucun phénomène de « rebond ».

Dans deux seuls cas, le traitement prolongé a fait apparaître un aspect cushingoïde majeur.

Cette thérapeutique accélère sans aucun doute l'amélioration initiale.

Deux conduites peuvent être adoptées :

- ou donner quelques jours seulement, au début, l'anti-inflammatoire, pour favoriser la pénétration des antibiotiques ;
- ou le donner de façon continue, jusqu'à ce que l'isoniazide ait rempli son rôle curatif, c'est-à-dire quelques mois.

En fait, le mode d'action des corticoïdes est mal connu. Comment expliquer que ceux-ci, réduisant l'inflammation méningée, et par là, le passage des antibiotiques dans le liquide céphalo-rachidien, amènent une régression plus rapide du syndrome liquidien ?

Diminuent-ils les processus capillaires exsudatifs ? agissent-ils en favorisant l'activité des antibiotiques sur le bacille de Koch ? Ce ne sont là qu'hypothèses.

On peut reprocher, cependant, à la thérapeutique anti-inflammatoire quelques incidents.

1) L'étude de ces 200 cas montre la fréquence relative des *varicelles* à partir de 1955, c'est-à-dire à partir de l'utilisation des corticoïdes.

Pas un seul cas d'une telle maladie infectieuse surajoutée jusqu'à cette date, et depuis, on note 3 cas en 1955, 2 cas en 1957, et 1 cas en 1958. 5 de ces 6 malades recevaient, lors de leur maladie, un traitement anti-inflammatoire.

Ces 6 malades ont parfaitement guéri de leur varicelle et de leur méningite, dont l'évolution favorable n'a pas semblé modifiée par cet incident.

2) Deux autres cas de maladie infectieuse (diarrhées à *Escherichia Coli*), concomitante sont à signaler :

— La première observation est celle d'un nourrisson de 15 mois, J. R., hospitalisé le 18 avril 1957, dans le service du Dr JEUNE (observation C 1.362). Alors qu'il était sous thérapeutique cortisonique, cet enfant a présenté une diarrhée importante à coproculture positive à staphylocoque, puis à *Escherichia Coli*. Cette diarrhée a obligé à instituer, en plus, un autre traitement anti-infectieux. Guérison rapide de la diarrhée et de la méningite. L'enfant sort cinq mois après son hospitalisation, avec thérapeutique isoniazidée à poursuivre.

— Enfin, le deuxième cas est encore celui d'un nourrisson de 6 mois, S. A..., 5 kilogrammes, hospitalisé le 10 janvier 1956, dans le service du Dr JEUNE (observation C 1.337), pour une méningite tuberculeuse évoluant déjà depuis quinze jours au moins.

La maladie a débuté par une rhinopharyngite traînante : et cet enfant n'a été envoyé à l'hôpital que lorsqu'est apparu un comà.

A l'examen, on constate une cyanose, des tremblements, une déviation conjuguée de la tête et des yeux et une température à 38°. Mais l'enfant présentait aussi une diarrhée. Le foie est énorme et mou, la rate est perçue. Les examens paracliniques confirmaient le diagnostic de méningite tuberculeuse. Liquide céphalo-rachidien trouble contenant :

- 128 éléments blancs, dont 60 % de lymphocytes ;
- 0,25 gr. de sucre ;
- et 2,20 gr. d'albumine.

Culture et inoculation positives.

Radiographie thoracique : image de miliaire.

Fond d'œil normal à l'entrée, mais présentant des granulations huit jours plus tard.

Il s'agissait donc d'une véritable septicémie tuberculeuse, à laquelle se surajoutait une infection intestinale, la coproculture ayant trouvé un *Escherichia Coli* 111 B 4.

Le traitement comporte :

- Par voie intra-rachidienne :
 - 5 milligrammes de streptomycine pendant cinq jours ;
 - 5 milligrammes d'hydrocortisone pendant cinq jours.
- Par voie intramusculaire :
 - 0,50 gr. de streptomycine.
- Par voie orale :
 - 150 milligrammes d'isoniazide ;
 - 10 milligrammes de deltadehydrocortisone, dose abaissée au bout de huit jours à 5 milligrammes.

La normalisation du liquide céphalo-rachidien est obtenue en quinze jours. Mais les vomissements deviennent profus, l'épisode diarrhéique prend le dessus, amenant une déshydratation massive, très rapide, avec hypothermie et coma.

L'enfant est décédé.

L'examen anatomo-pathologique montre une hydrocéphalie, mais il n'a été trouvé sur aucun fragment des lésions folliculaires tuberculeuses.

L'enfant est donc mort non de sa tuberculose, mais d'une diarrhée due à *Escherichia Coli*. Les corticoïdes ont peut-être favorisé ce processus, mais on ne peut pas non plus toujours les incriminer en cas de complications.

VI. — Les moyens chirurgicaux.

Les moyens chirurgicaux sont parfois les seules ressources thérapeutiques dans certains cas particuliers. Ainsi l'une des principales indications de la neurochirurgie au cours de la méningite tuberculeuse est-elle l'hypertension intra-cranienne.

Les interventions proposées pour y remédier vont de la simple trépano-ponction décompressive prudente, qui permet en même temps l'injection « in situ » de produits thérapeutiques, aux méthodes plus ou moins complexes de dérivation interne : anastomose cisterno-ventriculaire ou dérivation par la lame sus-optique. Toutes trois ont été pratiquées dans quelques-uns de nos 200 cas.

Mais porter une indication chirurgicale de ce type est déjà un mauvais pronostic, non quant à l'intervention, mais quant au malade lui-même. Il faut l'avouer, ce sont les plus graves des méningites tuberculeuses que l'on confie au chirurgien.

8 nourrissons ont subi une trépano-ponction décompressive. 4 sont décédés.

11 grands enfants ont eu cette même intervention. Dans 6 cas, l'issue a été fatale.

L'anastomose cisterno-ventriculaire a été pratiquée deux fois. Chez un nourrisson et chez un grand enfant. Mais l'issue a été fatale encore dans ces deux cas.

Pour 4 enfants, l'intervention a consisté en dérivation par la lame sus-optique. Un seul décès.

Outre l'hypertension intra-cranienne et les lésions inaccessibles, c'est la compression d'organes que l'on peut demander au chirurgien de traiter. Notamment, la libération du chiasma comprimé par un tubercule, qui a été pratiquée 5 fois. Un seul décès est à déplorer. Mais pour les 4 enfants restants, l'amélioration de la vue a été très marquée.

CHAPITRE IV.

LES RESULTATS THERAPEUTIQUES DANS NOS 200 CAS

I. — Les décès.

Des 200 petits malades hospitalisés pour méningite tuberculeuse, 50 sont décédés. Le pourcentage moyen de morts est, dans l'ensemble, de 25 %. Ces 50 décès sont répartis ainsi :

11 garçons sur les 78 malades,

15 filles sur les 72 malades, et

24 nourrissons sur les 50 malades.

Les pourcentages moyens, au cours de ces huit années de statistiques, donnent donc :

14 % pour les garçons,

20,8 % pour les filles, et

48 % pour les nourrissons.

Ces chiffres doivent être envisagés sous différents angles. La répartition par âge est celle que l'on peut voir sur la courbe n° 3.

Grouper de façon catégorique tous les enfants en les classant d'après leur âge, soit au-dessus, soit au-dessous de 2 ans, puisque jusque-là, cet âge représentait la limite admise, semble en réalité un peu factice, puisque les véritables âges critiques sont 1 an et 4 ans.

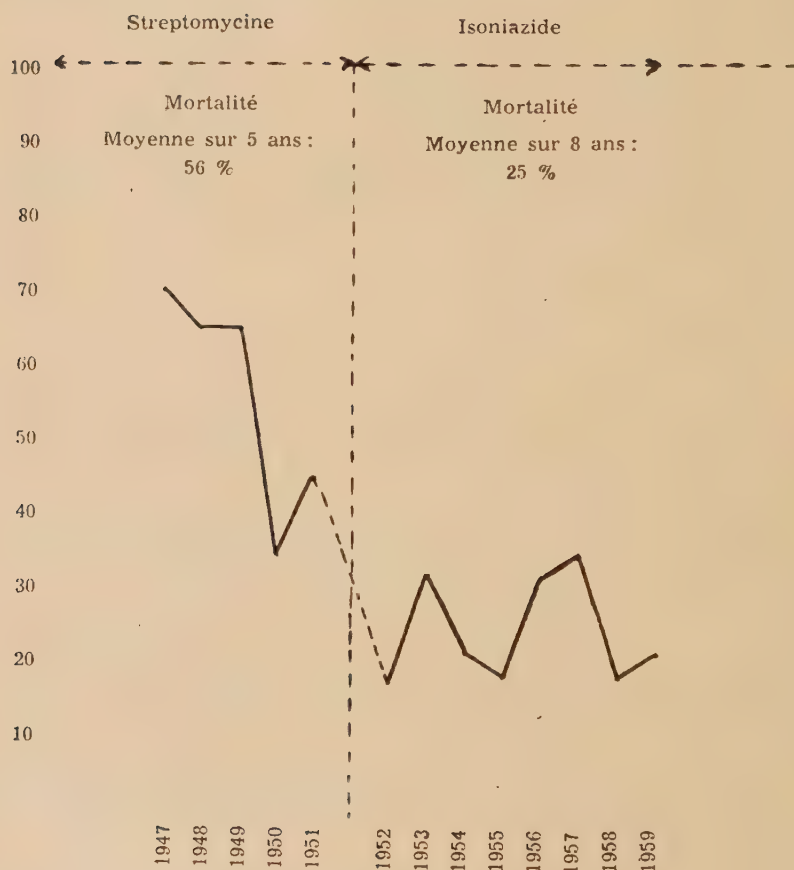
Dans leur première année, 24 nourrissons ont été hospitalisés pour une méningite tuberculeuse, 14 en sont morts, soit un taux de mortalité de 51,7 %.

70 enfants, âgés de 1 à 4 ans, ont été traités, dont 27 sont décédés, soit 38,5 %. Au-delà de cet âge, sur les 106 méningites traitées, 9 sont morts, c'est-à-dire 8,4 %.

Pour les enfants de plus de 2 ans, le nombre de guérisons n'a pas changé depuis l'isoniazide. Le pourcentage des décès est resté ce qu'il était devenu lors de l'apparition de la nouvelle arme.

Avec quelques variations annuelles dont on ne peut pas tenir compte, et qu'on ne doit pas attribuer à telle ou telle conduite thérapeutique, la mortalité par méningite tuberculeuse, depuis 1952, est, en moyenne, de 18 %.

EVOLUTION DE LA MORTALITE INFANTILE PAR MENINGITE TUBERCULEUSE A LYON DEPUIS 1947



La courbe ci-contre (7) montre cette évolution. La même échelle a été utilisée pour chiffrer le pourcentage de guérisons et pour indiquer le nombre des malades.

Ainsi, pour l'année 1952, on peut constater, d'après les niveaux de la colonne du bas qui lui correspond, que 27 grands enfants ont été hospitalisés, dont 3 sont décédés. Sur la courbe du haut, le pourcentage correspondant de décès est 11,2 %.

En 1959, le pourcentage de 25 % n'a de valeur que si on considère le nombre relativement faible de cas sur lequel il porte : 11 méningites dont 3 sont décédées.

Il est évident que cette proportion n'a pas du tout la même valeur absolue que celle de l'année 1953, pour laquelle les 22 % de décès portaient sur 36 cas. Ce qu'il est important de constater, c'est le peu de modifications apportées, depuis 1952, par les diverses mises au point thérapeutiques.

Il n'en est pas de même chez le nourrisson.

Sur cette deuxième courbe, ce sont surtout les variations d'ensemble qu'il faut considérer.

Indiscutablement, les progrès de la thérapeutique appliquée aux nourrissons ont transformé le pronostic de la méningite tuberculeuse chez ceux-ci. Ce qu'il faut retenir de ce graphique, c'est l'allure descendante générale de la mortalité depuis les débuts de l'isoniazide, comme on ne pouvait retenir pour les grands enfants, que l'aspect horizontal, c'est-à-dire stationnaire, de la courbe.

Pour permettre une comparaison valable, de pourcentages valables, il faut envisager, chez le grand enfant et chez le nourrisson, les résultats obtenus en fonction de chaque « ère » thérapeutique. Ainsi, le traitement ne se modifiant qu'assez peu dans une période donnée, puisque les moyens de traitement sont les mêmes, nous allons pouvoir comparer les résultats thérapeutiques pendant les deux périodes, de 1952 à 1955 inclus, et de 1956 à 1959.

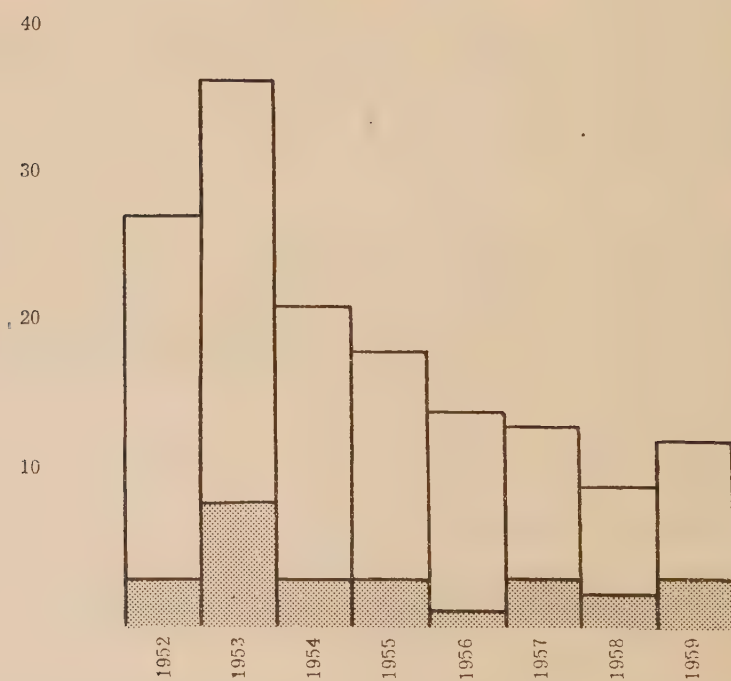
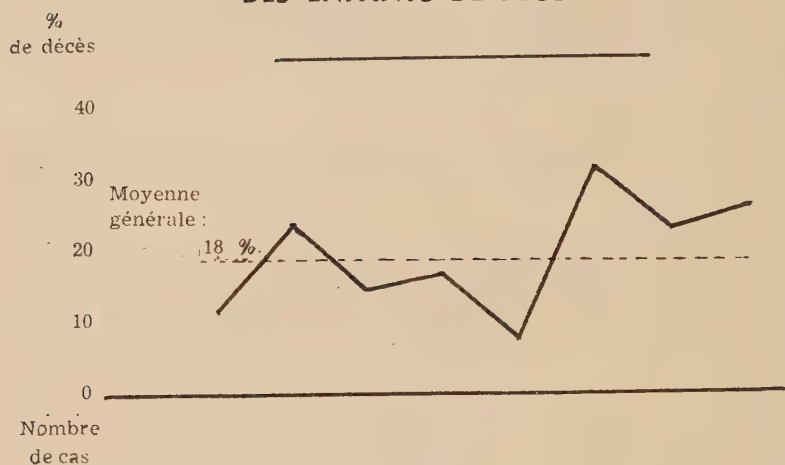
Pendant ces trois premières années, 16 nourrissons ont été traités, dont 11 sont décédés.

Le taux de mortalité est donc de 69 %.

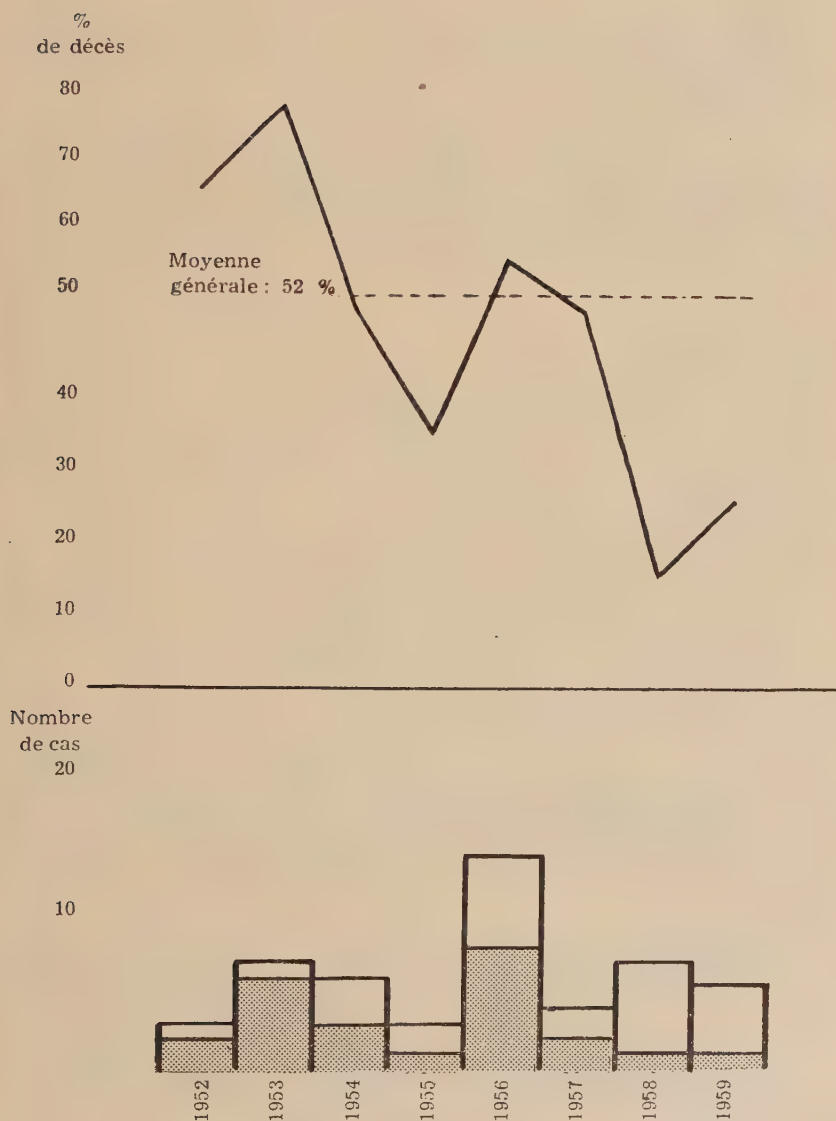
Pendant les cinq années suivantes, caractérisées par l'addition, au traitement, des corticoïdes, 34 nourrissons ont été traités, dont 13 sont décédés.

Le pourcentage de décès est passé, au cours de cette période, à 39 %, résultat analogue à ceux colligés lors des Assises de Médecine, à Paris, en septembre 1960.

EVOLUTION DE LA MORTALITE DES ENFANTS DE PLUS DE 2 ANS



EVOLUTION DE LA MORTALITE DES ENFANTS DE MOINS DE 2 ANS



Ces deux résultats sont à comparer à ceux obtenus lors de l'utilisation de la seule streptomycine : le taux de mortalité avoisinait 82 %.

Pour les enfants de plus de 2 ans, pendant les mêmes périodes, on constate, de 1952 à 1955, que 84 enfants ont été traités, dont 70 ont guéri de leur maladie, soit 83 % environ, alors qu'entre 1955 et 1959, 76 enfants ont été hospitalisés, dont 10 sont décédés. Le pourcentage de guérison est de 83 %.

Cette mortalité de l'enfant doit encore être vue sous un autre angle. celui du *délai du décès*.

On constate alors que la guérison de certains cas n'est pas fonction du traitement, car malgré toute nos ressources thérapeutiques, ces cas nous échappent, soit parce que l'atteinte est trop avancée déjà, soit aussi parce que la forme évolutive de leur méningite est extrêmement rapide.

DÉLAI DU DÉCÈS APRÈS HOSPITALISATION	8 jours	1 mois	TOTAL
Nourrissons	11	6	7
Enfants	8	8	10
			24
			26

Ainsi, cette notion est très importante :

Chez le nourrisson, la moitié des décès est précoce : au cours de la première semaine, et les trois quarts de ceux-ci surviennent pendant le premier mois du traitement.

Chez le grand enfant, 61 % des décès dans le premier mois.

Ces chiffres ne font que confirmer l'importance du diagnostic précoce et de la mise en jeu immédiate du traitement.

Sur la courbe ci-contre, ont été placées les mortalités des enfants en fonction des résultats des examens pratiqués.

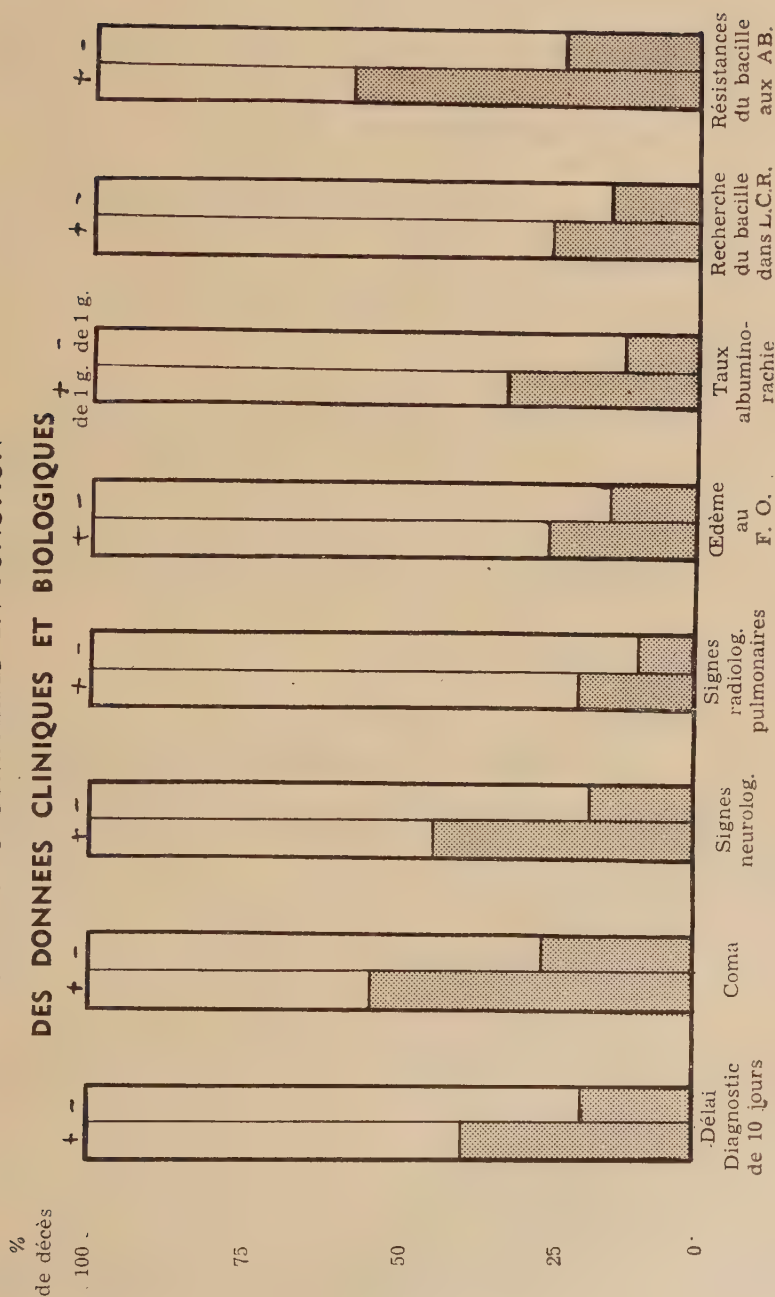
Plus haut, a été vu le pronostic défavorable du taux élevé d'albumine. Il est schématisé ici, ainsi que les relations existant entre le taux de mortalité et de positivité des recherches du bacille dans le liquide céphalo-rachidien et de résistance aux antibiotiques de ce bacille de Koch.

Si les différences ne sont pas très marquées entre les méningites à bacilles retrouvés et les méningites à bacilles non retrouvés, c'est sans doute que l'origine tuberculeuse de ces dernières n'est pas contestable.

Mais si, malgré tout, il y a quand même une différence de près de 10 %, c'est que les bacilles sont moins nombreux, une des raisons pour lesquelles d'ailleurs on ne les a pas découverts.

Par contre, pour tous les cas où le bacille, découvert, a été testé aux antibiotiques, on constate qu'il existe une très grosse différence entre des

MORTALITES COMPAREES EN FONCTION DES DONNEES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES



bacilles résistants et des bacilles sensibles : 58 % de décès dans le premier cas, 23 % de décès dans le second.

Comment sont décédés les malades atteints de méningite tuberculeuse ?

Il peut paraître paradoxal d'étudier de quoi sont morts ces enfants. En fait, tous ne sont pas morts de leur tuberculose.

Sur les 50 décès, dans 31 cas (la majorité), l'évolution tuberculeuse a été plus rapide que le traitement.

Il faut ajouter, à ce nombre, 2 enfants décédés l'un par hypertension intra-cranienne, l'autre par engagement.

Le reste est partagé ainsi :

- 4 nourrissons décédés de leurs séquelles neurologiques ;
- 1 enfant décédé par engagement après ponction sous-occipitale ;
- 1 décès par œdème aigu du poumon, sans lésion tuberculeuse pulmonaire ;
- 4 décès par surinfection ou maladie intercurrente dont une diarrhée à colibacilles ;
- Enfin, 6 décès post-opératoires.

II. — Les résultats thérapeutiques chez les survivants.

En 1952, un bilan séquellaire établi par M^{me} ROBERT, dans sa thèse, pour les malades traités depuis 1947, montrait ceci (90 malades avaient été revus sur 225 au total).

— *Bilan neurologique :*

Troubles déficitaires.....	7 %
Comitialité	2 %
Troubles psychiques.....	10 % d'anomalies

Soit :

- 2 % d'irrécupérables ;
- 3 % de retardés éducatibles ;
- 5 % de caractériels dont les troubles allaient de la nervosité à la grande excitation de type hypomaniaque ;
- Electroencéphalogrammes altérés.... 35 %

— *Bilan sensoriel :*

Deuxième paire :

2 % de cécités ;

3 % de baisses d'acuité visuelle.

Huitième paire :

Pas de troubles vestibulaires cliniques ;

14 % de surdités.

— *Bilan endocrinologique :*

5 % d'obésités.

Il est indispensable de noter ces chiffres, parce que le bilan établi en 1960 permet de constater un nombre plus important de séquelles, dont la distribution n'est pas la même.

Une seule explication logique est valable pour justifier le nombre supérieur de séquelles : plus de malades survivent actuellement, qui présentent des troubles neuropsychiques, malades qui seraient morts s'ils avaient été atteints avant la découverte de l'isoniazide.

Les mêmes modifications thérapeutiques expliquent la distribution différente des séquelles.

Sur les 200 malades hospitalisés depuis 1952, il en restait 149 en vie en 1960, 115 de ces derniers ont été convoqués pour un bilan général.

30 convocations nous ont été retournées, ou sont restées sans réponse aucune.

Ainsi, 85 malades ont été examinés ou ont envoyé des réponses à un questionnaire détaillé qui leur avait été adressé.

Il est donc nécessaire d'établir deux bilans séquellaires :

— l'un se rapportant aux examens pratiqués à la sortie de l'hôpital, sur les 64 méningites guéries, non revues ;

— l'autre se rapportant aux 85 malades dont nous avons eu des nouvelles récentes.

1° LE BILAN ÉTABLI POUR LES MALADES A LEUR SORTIE DE L'HÔPITAL DONNE LES RÉSULTATS SUIVANTS :

66 malades n'ont pas été suivis. Ce chiffre ne doit pas étonner. Il représente les 64 malades qu'il n'a pas été possible de reconvoquer (chiffre ci-dessus), plus deux décès tardifs, qu'il faut envisager tout de suite.

La première de ces deux observations est celle-ci :

— B. M., âgée de 6 mois, est hospitalisée à la clinique des maladies infantiles du Prof. BERNHEIM (observation C 4591), le 3 septembre 1956. L'origine des troubles remonte à quatre jours. Le diagnostic a donc été assez rapide.

La ponction lombaire ramène un liquide céphalo-rachidien contenant 240 éléments blancs, dont :

- 90 % de lymphocytes ;
- 4 % de polynucléaires ;
- 6 % d'éléments variés.

Sucre : 0,23 gr.

Albumine : 2 grammes.

Radiographie pulmonaire : adénopathies rétrobronchiques bilatérales. Chancres de la base droite.

Fond d'œil normal.

Cultures et inoculations positives.

L'électroencéphalogramme traduit un ralentissement global.

Le traitement comporte :

- quelques injections ventriculaires et par la fente sphénoïdale de streptomycine : 5 milligrammes ;
- des injections intra-rachidiennes et sous-occipitales de streptomycine : 10 milligrammes pendant trois mois ;
- Par voie générale : streptomycine intramusculaire : 0,75 gr. par jour pendant quatre mois ;
- isoniazide oral : 150 milligrammes par jour pendant sept mois ;
- Cortancyl : 10 milligrammes par jour pendant deux mois.

En trois mois, le liquide céphalo-rachidien est normal, alors que, depuis un mois déjà, l'électroencéphalogramme était stabilisé.

L'enfant est sorti de l'hôpital, au mois de mars 1957, présentant comme séquelles :

- des rétractions musculaires des membres inférieurs donnant une attitude vicieuse ;
- une hydrocéphalie latente.

L'enfant est parti en convalescence pendant une période de six mois. Un bilan, établi à sa sortie de convalescence, montrait :

- que l'hydrocéphalie était évolutive ;
- qu'était apparue une atrophie optique.

Nous avons appris que ce malade est décédé en 1958, dans des conditions non précisées.

— La deuxième observation est celle de T. J., âgée de 4 ans et demi, hospitalisée le 24 juillet 1952, à la clinique des maladies infantiles du Prof. BERNHEIM (observation F 637). La cuti était positive depuis l'âge de 3 ans.

Elle présentait, depuis une dizaine de jours, une agitation, puis des mouvements choréiques, enfin une prostration.

La ponction lombaire retire un liquide contenant :

- 155 éléments blancs dont 87 % de lymphocytes ;

— 0,55 gr. de sucre ;

— 1,20 gr. d'albumine.

L'inoculation pratiquée est positive.

L'électroencéphalogramme montre une souffrance cérébrale diffuse.

Radiographie pulmonaire et fond d'œil sont normaux.

Le traitement comporte des injections intra-rachidiennes de streptomycine : 20 milligrammes puis 10 milligrammes pendant trois mois ; de la streptomycine intramusculaire : 2 grammes par jour pendant huit mois et demi ; de l'isoniazide par voie orale : 200 milligrammes puis 400 milligrammes par jour pendant huit mois et demi.

En trois mois, le liquide céphalo-rachidien est normalisé.

Cette fillette sort de l'hôpital en mars 1953, son traitement étant arrêté.

Elle présentait alors, comme séquelles, une encéphalopathie avec troubles psychiques graves et contractures d'origine striée. Elle est décédée au mois de décembre 1958.

Il reste ainsi 64 malades non revus. A leur sortie d'hôpital, le bilan s'établit ainsi :

— Sur 8 nourrissons :

- 2 guérisons sans séquelles (probablement) ;
- 2 retards psychomoteurs, dont 1 avec agitation ;
- 1 cécité gauche persistante qui avait été opérée d'un tubercule chiasmatique ;
- 1 hydrocéphalie cécité ;
- 1 encéphalopathie avec crises convulsives ;
- 1 hydrocéphalie avec atrophie cérébrale, troubles du comportement et comitialité.

— Sur 56 grands enfants :

- 26 sont guéris sans séquelles ;
- 8 sont guéris apparemment sans séquelles, mais un bilan de sortie n'a pas été établi ;
- 1 dont l'évolution était favorable, mais qui a quitté le service après deux mois de traitement, avec décharge signée par les parents ;
- 3 troubles caractériels ;
- 1 tracé électroencéphalographique altéré persistant après déviation par la lame sus-optique pour blocage de base ;
- 14 séquelles neurologiques, soit :

- 2 retards psychomoteurs dont 1 important,
- 4 hémiplegies dont 1 d'origine poliomyélitique,
- 3 paralysies de la VI^{me} paire,
- 1 tracé électroencéphalographique altéré avec, en plus, contractures des membres inférieurs et cécité de l'œil gauche,
- 1 surdimutité avec retard psychique,
- 1 incontinence urinaire et fécale,
- 2 baisses de l'acuité visuelle ;
- Enfin, 3 séquelles diverses dont :
 - des vergetures apparues chez un enfant en dehors de tout traitement cortisonique,
 - 1 cas de lithiase rénale et obésité,
 - 1 obésité cushingoïde.

Pour rendre cette énumération plus parlante, citons que sur 8 nourrissons non revus : 2 sont guéris alors que les 6 autres présentent des séquelles neuropsychiques importantes.

Sur 56 grands enfants : 32 sont guéris ou considérés comme tels, alors que les 24 autres gardent troubles neurologiques, sensoriels ou psychiques.

2° POUR LES ENFANTS REVUS EN 1960, le tableau ci-après met en parallèle les séquelles à la sortie de l'hôpital, et les séquelles dépistées cette année.

18 nourrissons et 67 grands enfants ont été revus

Grands enfants.

RÉF.	SÉQUELLES SORTIE	ANNÉE de sortie	SÉQUELLES 1960	SCOLARITÉ
G 53	B.S.	1953	Hypo-acousie gauche. Retard psychomoteur. Irritable, instable. Troubles de l'équilibre.	R. S.
G 36	Capricieux. - Grognon. Séq. E.E.G. à l'hyperpnée.	1953	B.S.	S. N.
F 27	B.S.	1953	B.S.	S. N.
F 53	E.E.G. : signes irritatifs.	1953	Hypo-acousie droite.	S. N.
F 54	E.E.G. : altéré.	1953	B.S.	R. S.
F 19	Paraplégie spasmodique.	1954	Paraplégie spasmodique.	R. S.
G 71	Hypo - excitabilité labyrinthique.	1954	Irritable, dispersé.	S. N.
F 42	Foyer épileptogène sans convulsions. Troubles caractériels.	1954	E. E. G. : normal. Hypo-acousie droite. Troubles de l'équilibre. Irritable, nerveuse.	S. N.
G 23	B.S.	1954	Enurésie.	S. N.
G 24	B.S.	1954	Acuité visuelle basse. Irritable, instable.	S. N.
G 42	B.S.	1954	Troubles de l'équilibre.	S. N.
G 43	B.S.	1954	B.S.	R. S.
G 44	B.S.	1954	Agité, nerveux. Adiposité thoracique.	S. N.
G 52	B.S.	1954	Hypo - acousie bilatérale. Troubles de l'équilibre. Adiposité thoracique.	S. N.
G 62	B.S.	1954	Irritable. Acuité visuelle très basse à droite. Amauroses brutales passagères. Vergetures.	
G 69	B.S.	1954	B.S.	S. N.
G 72	B.S.	1954	Troubles de l'équilibre. Cécité nocturne.	S. N.
G 73	B.S.	1954	A.V. : 6/10 à droite et à gauche. Troubles de l'équilibre. Nerveux, irritable.	S. N.
G 76	B.S.	1954	Cécité nocturne. Pertes de connaissance brutales passagères. Troubles importants de l'équilibre.	

RÉF.	SÉQUELLES SORTIE	ANNÉE de sortie	SÉQUELLES 1960	SCOLARITÉ
G 18	B.S.	1954	B.S.	S. N.
F 22	B.S.	1954	B.S.	S. N.
F 40	B.S.	1954	Irritable, instable.	S. N.
F 48	B.S.	1954	B.S.	S. N.
F 69	B.S.	1954	A.V. basse. Dysménorrhée Empâtement abdominal sensible, non étiqueté.	S. N.
G 58	Quadriplégie spas- modique.	1955	Hémiplégie gauche. Dys- arthrie. Retard psycho- moteur. Troubles de l'équilibre. Nerveux, dis- persé.	R. S.
F 65	Hémi-parésie droite. Diabète insipide.	1955	Hémi-parésie droite. Dia- bète insipide.	R. S.
F 17	Paraplégie. Paraly- sie du VII.	1955	Paraplégie. Paralyse du VII.	R. S.
G 49	Hypo - excitabilité labyrinthique.	1955	Troubles de l'équilibre. Nerveux, hypomaniaque, irritable.	R. S.
G 57	Hypo-acousie bila- térale. E. E. G. altéré.	1955	Surdité droite.	S. N.
F 34	E.E.G. : altéré.	1955	Tyrannique, irritable.	S. N.
F 45	E.E.G. : altéré.	1955	E.E.G. : normal. B.S.	S. N.
F 50	E.E.G. : altéré.	1955	E. E. G. : normal. Hypo- acousie gauche.	R. S.
G 32	B.S.	1955	Nerveux, Irritable. Retard psychomoteur. Troubles de l'équilibre. Absences.	R. S.
F 12	B.S.	1955	Hypo-acousie droite.	S. N.
F 13	B.S.	1955	Irritable.	S. N.
F 70	B.S.	1955	Irritable, nerveux. Trou- bles de l'équilibre.	
N 52	Hémiplégie droite.	1956	Hémiplégie droite. Dys- arthrie. Nerveux, colé- reux.	R. S.
F 47	Paralysie bilatérale du VI.	1956	Nerveux, instable. Petits troubles de l'équilibre.	S. N.
F 36	Hypo-acousie bila- térale.	1956	Hypo - acousie bilatérale surtout droite.	
F 59	Instable. Comitialité temporale.	1956	Comitialité temporale. Acuité visuelle D. 2/10. Irritabilité. Petite hypo- acousie.	S. N.

RÉF.	SÉQUELLES SORTIE	ANNÉE de sortie	SÉQUELLES 1960	SCOLARITÉ
G 47	Hypo - excitabilité vestibulaire.	1956	Steppage. Troubles de l'équilibre.	R. S.
G 37	B.S.	1956	Absences. Troubles de l'équilibre.	S. N.
G 31	B.S.	1956	B.S.	S. N.
G 51	B.S.	1956	B.S.	S. N.
F 33	E.E.G. : altéré (instable, rythmes lents).	1956	E.E.G. : normal. B.S.	S. N.
F 8	Hémi-parésie gauche. E.E.G. : ralenti et irritatif.	1957	Hémi-parésie gauche. E.E.G. : altéré, irritatif. Absences. Retard psychomoteur. Q.I. : 76. Troubles de l'équilibre.	S. N.
G 28	Enurésie. Agité. Capricieux.	1957	Dysarthrie. Petite hypacousie. Nerveux, instable, dispersé.	R. S.
G 46	Cécité gauche. E.E.G. : irritatif. Troubles du caractère.	1957	Troubles de l'équilibre. Troubles du caractère.	S. N.
G 56	B.S.	1957	Amyotrophie du membre inférieur gauche. Raccourcissement membre inférieur droit.	S. N.
G 5	B.S.	1957	Enurésie.	S. N.
G 41	B.S.	1957	Dyslexie. Hypo - acousie gauche. Monoplégie gauche. Troubles de l'équilibre.	S. N.
F 35	B.S.	1957	B.S.	S. N.
G 17	Comitialité.	1958	Comitialité temporaire D.	R. S.
G 10	B.S.	1958	Petit retard psychomoteur. Troubles de l'équilibre. Nerveux, émotif.	S. N.
G 40	B.S.	1958	Démarche saccadée.	S. N.
N 51	B.S.	1958	Paralysie du V.I.G. Hémi-parésie gauche. Troubles de l'équilibre.	S. N.
G 27	E.E.G. : altéré.	1958	E.E.G. : altéré, séquellaire, non évolutif.	
F 29	Gêne de la marche.	1959	Instabilité E.E.G.	S. N.
F 68	E.E.G. : altérations.	1959	Instabilité E.E.G.	

Nourrissons

RÉF.	SÉQUELLES SORTIE	ANNÉE de sortie	SÉQUELLES 1960	SCOLARITÉ
N 5	B.S.	1955	Enurésie. Nerveux, agité.	S. N.
N 25	B.S.	1955	Enurésie.	
N 33	B.S.	1954	Retard psychomoteur. Paralyse du VI droit. Troubles de l'équilibre.	
N 29	Hémi-parésie droite.	1955	Hémi-parésie droite bien corrigée.	S. N.
N 34	Encéphalopathe.	1956	Marche en fauchant. Ne parle pas (R.P.M.). Incontinence urinaire et fécale. Mange ses matières. Chants sans paroles, incohérents.	
N 34	B.S.	1956	Petits troubles caracté- riels.	S. N.
N 42	Encéphalopathe re- tard psychomo- teur. Comitialité.	1956	En progrès, mais infirme sociale non éduquable.	
N 36	Gynécomastie. Mi- crocéphalie mo- dérée.	1956	Retard psychomoteur. Ir- ritable.	
N 6	Hydrocéphalie. Co- mitialité. Cécité.	1957	Hydrocéphalie stable ? Co- mitialité. Retard psychomo- teur très important. Incontinence urinaire et fécale. Paralyse bilatérale du VI. Acuité visuelle extrêmement basse.	
N 50	B.S.	1957	Nerveux, irritable, colé- reux.	S. N.
N 26	Instable.	1958	Irritable, instable, colé- reux.	
N 15	Retard psychomo- teur.	1958	Retard psychomoteur im- portant. Nerveux.	
N 23	B.S.	1958	Petit retard psychomo- teur. Hémi-parésie gau- che. Paralyse du VII D. Comitialité.	
N 44	B.S.	1958	Dysarthrie. Instable, ner- veux.	S. N.

RÉF.	SÉQUELLES SORTIE	ANNÉE de sortie	SÉQUELLES 1960	SCOLARITÉ
N 8	L.C.R. encore anormal après 22 mois.	1959	Evolution non terminée.	
N 24	B.S.	1960	Sortie récente.	
N 28	B.S.	1960	Sortie récente.	
N 32	B.S.	1960	Sortie récente.	

Résumé du bilan 1960 (nourrissons).

- Aucune séquelle : 3.
- Evolution non terminée : 1.
- Troubles caractériels : 7.
- Retards psychomoteurs moyens : 3.
- Retards psychomoteurs énormes : 3 (avec d'autres troubles).
- Troubles neurologiques déficitaires : 4.
- Comitialité : 1.

Il est nécessaire de commenter ces deux tableaux comparatifs. La première observation que l'on peut faire est celle-ci : les bilans de 1960 font état d'un nombre de *séquelles* plus important que ceux pratiqués lors de la sortie de l'hôpital.

Ceci peut être dû au fait que le bilan, à ce moment, ne peut pas toujours différencier ce qui peut encore être dû à la maladie, des signes qui pourront s'atténuer ou disparaître ultérieurement.

Parfois, aussi, ce bilan n'est pas aussi complet que ceux que nous avons établis cette année.

Enfin, des troubles caractériels apparaissent très souvent lorsque ces malades rentrent dans leurs familles. Ces enfants ont pris l'habitude d'être soignés, d'être au calme, et leur retour au foyer ne se fait pas sans heurts avec des parents qui reprennent leurs droits, avec des frères et sœurs qui ont un peu perdu l'habitude du malade. Tous les troubles caractériels du grand enfant, sauf deux ou trois, sont apparus après la guérison, et ne sont pas dus à la maladie ni à son traitement.

Les troubles de l'équilibre correspondant à des hypo-excitabilités labyrinthiques sont très fréquents. Nous en avons retrouvé 20 cas chez les grands.

Le nombre de 22 *guérisons parfaites* ne doit pas induire en erreur. A ce chiffre, est à ajouter le nombre de malades guéris, chez lesquels l'examen n'a pu dépister que des troubles caractériels minimes, dus à l'hospitalisation prolongée, ou des troubles de l'équilibre, qui n'ont aucune incidence sur la vie quotidienne de l'enfant.

Le nombre de guérisons est alors de 35 au moins. Il est difficile de l'apprécier exactement.

Il est certain que si on fait la somme des différents nombres cités dans le résumé, on s'aperçoit que le chiffre obtenu dépasse celui des enfants revus. En effet, ce résumé est celui des troubles séquellaires, et certains enfants présentent plusieurs séquelles concomitantes. Nous avons compté ces enfants chaque fois pour une séquelle différente.

Assez peu de retards scolaires sont à noter, qui dépassent celui de l'interruption due à la période de traitement : 15 enfants sur les 85.

Chez les nourrissons, il faut retenir le nombre relativement plus important de séquelles, notamment ces 3 enfants irrécupérables, dont la survie même semble problématique.

Plusieurs cas de pertes de connaissance brutales, passagères, peuvent être remarquées dans le bilan 1960.

L'un de ceux-ci : P.J., âgé de 15 ans, hospitalisé le 29 janvier 1953, à la clinique des maladies infantiles du Prof. BERNHEIM (observation G.1.074), ne présentait à

sa sortie de l'hôpital aucune séquelle apparente. L'électroencéphalogramme était normal. Cet ancien malade, actuellement âgé de 22 ans, nous a raconté cette histoire :

Deux fois de suite, alors qu'il était en moto, qu'il roulait assez vite, il a eu un éblouissement avec perte de conscience brutale et passagère. Les deux fois, il s'est retrouvé par terre. Ces chutes se sont terminées par une hospitalisation pour blessures diverses, superficielles en général.

Diverses précisions ont été apportées par l'interrogatoire : les deux fois, la vitesse était assez grande.

Cela ne lui est jamais arrivé en aucune autre circonstance.

L'interprétation que nous en avons donnée, qui n'a malheureusement pas pu être confirmée par un électroencéphalogramme que ce malade a refusé de faire à Lyon, est celle-ci :

Il est possible que l'électroencéphalogramme, bien que normal à la sortie de l'hôpital en 1953, ait présenté ultérieurement des anomalies, comme dans quelques cas de cette statistique. Ces anomalies ne se traduiraient par un équivalent mineur et par un éblouissement que lors de l'hyperpnée, réalisée dans ce cas par la vitesse du motocycliste.

Il est regrettable que nous ne puissions être fixés.

De l'étude des séquelles en fonction du temps écoulé depuis la guérison, il ressort que :

— *Les troubles caractériels s'atténuent progressivement, et que moins d'enfants, hospitalisés récemment, en présentent.* Ceci est sans doute dû à la durée d'hospitalisation très raccourcie actuellement.

— *Les troubles de l'équilibre sont moins nombreux depuis que la durée du traitement par la streptomycine est, elle aussi, diminuée.* Ces deux durées se correspondent d'ailleurs.

— *Enfin, les séquelles sensorielles semblent moins nombreuses que lors des débuts de l'isoniazide.*

3° Toutefois, il est des COMPLICATIONS DUES AU TRAITEMENT. Le bilan ci-dessus en fait état, mais il est nécessaire de les mettre plus en évidence.

— *Les troubles de l'équilibre sont fréquents, révélés par les différentes épreuves cliniques d'exploration : marche aveugle, etc...*

Cependant, ils sont, malgré cela, et en dehors de tout examen paraclinique difficile à effectuer de façon systématique lors de la convocation, assez délicats à apprécier chez des enfants. Cependant, dans 20 cas, des troubles étaient certains révélant l'atteinte vestibulo-labyrinthique par la streptomycine.

— De même, nous n'avons pas fait pratiquer d'examen audiométrique à nos malades, ce qui ne permet pas de préciser exactement le nombre d'altérations de la fonction auditive.

Néanmoins, les surdités, cliniquement décelables, sont rares. Il s'agit bien plus fréquemment d'hypo-acousies, dont parlent les malades eux-mêmes, ou dépistées lors de l'examen.

Pour 11 enfants, ont été découvertes des hypo-acousies séquellaires dues au traitement par la streptomycine.

— Enfin, trois observations de *polynévrites* sont à noter dans les 200 cas de méningites tuberculeuses traitées, dues à l'isoniazide.

— P. M.-C., 6 ans, hospitalisée le 5 mai 1959, dans le service du Dr MONNET, a reçu comme traitement de sa méningite tuberculeuse, dont le bacille était résistant à 10 γ de streptomycine et 5 γ de P.A.S. :

— Par voie intramusculaire : 1 gramme de streptomycine pendant trois mois ;

— Par voie intra-rachidienne : 74 injections d'isoniazide : 12,5 mgr., et de streptomycine : 10 milligrammes ;

— Par voie orale : 500 milligrammes d'isoniazide pendant un mois, puis 300 milligrammes pendant un an.

En cours de traitement, abolition temporaire des réflexes des membres inférieurs, qui a été traitée par vitamine B₆, à doses de 200 milligrammes par jour.

— G. J., 27 kilogrammes, hospitalisé le 26 juillet 1954, dans le service du Dr MONNET (observation 4.909), est ce malade qui avait reçu de hautes doses de P.A.S. Voici son observation complète :

Dans ses antécédents, on note, deux ans avant, une adénite sous-maxillaire traitée par isoniazide, streptomycine locale et P.A.S.

Depuis six jours, l'enfant présente des troubles du caractère puis des signes méningés.

La ponction lombaire retire un liquide céphalo-rachidien contenant :

60 éléments blancs ;

0,57 gr. de sucre ;

1 gramme d'albumine.

Le bacille en cause est retrouvé par les inoculations. Sa sensibilité aux anti-tuberculeux est excellente. L'électroencéphalogramme montre de très discrètes anomalies.

Radiographie pulmonaire normale.

Fond d'œil normal.

Le traitement comporte : des injections intra-rachidiennes d'isoniazide, seul d'abord, pendant trois mois, à la dose de 12,5 mgr., puis associé pendant le quatrième mois, à des doses égales d'hydrocortisone et de streptomycine. Par voie intramusculaire, 1,50 gr. de streptomycine par jour. Par perfusions intraveineuses : 6 flacons. Par voie orale : 500 milligrammes d'isoniazide par jour pendant vingt et un mois ; 8 grammes par jour de P.A.S.

L'évolution n'a pas été tout à fait sans incidents. Blocage. Arachnoïdite spinale. Compression du chiasma par un tubercule (libération chirurgicale), et enfin polynévrite à l'isoniazide traitée par la vitamine B₆.

L'enfant est sorti après ses vingt et un mois de traitement, continuant à prendre 500 milligrammes d'isoniazide par jour, associés à de la pyridoxine, ayant comme séquelle une baisse de l'acuité visuelle du côté gauche.

— Enfin, un autre cas, le jeune D. A., âgé de 6 ans, est hospitalisé le 10 mai 1956, dans le service du Dr MONNET (observation 4.331), pour une méningite à bacille streptomycino résistant. Il a été traité par :

- 0,50 gr. de streptomycine intramusculaire par jour, pendant cinq mois, de mai à octobre ;
- 600 milligrammes d'isoniazide, soit 35 milligrammes par kilogramme, par jour, pendant cinq mois, de mai à octobre ;
- 15 milligrammes de cortancyl pendant deux mois et demi, de fin mai à début avril ;
- 10 grammes de P.A.S. intraveineux pendant deux mois, de septembre à novembre.

Un traitement intra-rachidien était associé comprenant : 12,5 mgr. de streptomycine, isoniazide et hydrocortisone, trois fois par semaine pendant trois mois, de mai à septembre.

Ainsi qu'un traitement par voie sous-occipitale à base de streptomycine et isoniazide, 12,5 mgr. chacun, de septembre à décembre.

Une thérapeutique, à base de viomycine, était associée pendant le mois de novembre, et jusqu'à l'issue fatale.

Cet enfant est, en effet, décédé par engagement, après une ponction sous-occipitale.

Mais le traitement avait eu le temps de faire apparaître une polynévrite caractéristique.

4° Malheureusement, il faut ajouter aussi, dans ces incidents thérapeutiques, LES RECHUTES.

Elles sont rares. Trois cas seulement peuvent être retenus, dont voici les observations :

— D. Y., 7 ans, est hospitalisée le 26 décembre 1952, dans le service du Dr JEUNE (observation 230 Pu). Un contage familial certain est à noter : la mère de cet enfant a présenté, en août de la même année, un infiltrat tuberculeux. Elle est en cours de traitement en clinique, par antibiotiques et collapsothérapie.

Les cutis pratiquées à la fillette sont négatives en août, mais positives au début du mois de décembre. Depuis trois semaines, l'enfant présente une température au long cours, avec douleurs abdominales et anorexie. Une radiographie thoracique, pratiquée hors de l'hôpital dix jours avant, montre une image de miliaire.

L'enfant est traitée, mais apparaît secondairement un syndrome méningé, diagnostiqué par la ponction lombaire systématique. Le liquide céphalo-rachidien contient :

79 éléments blancs, dont 78 % de lymphocytes, 5 % de polynucléaires et 17 % d'éléments variés ;

Sucre : 0,30 gr. ;

Albumine : 0,30 gr.

L'électroencéphalogramme est normal.

Une culture et une inoculation pratiquées sont négatives.

Cependant, le fond d'œil montre des granulations fraîches, et on trouve, à l'examen, un gros foie et une grosse rate.

Le traitement institué immédiatement comporte :

- des injections intra-rachidiennes de streptomycine : 15 mgr par jour ; d'isoniazide : 25 milligrammes par jour ;
- 300 milligrammes d'isoniazide par jour, par voie orale ;
- 1 gramme de streptomycine intramusculaire par jour.

En un mois et demi, la cyto-chimie du liquide céphalo-rachidien se normalise. La radiographie pulmonaire est normale après deux mois de traitement. Les granulations du fond d'œil sont cicatricielles, puis le fond d'œil devient normal.

Foie et rate ont repris un volume normal. Cependant, l'électroencéphalogramme pratiqué montre de très discrets signes irritatifs.

L'enfant sort après trois mois de traitement, ayant à prendre ses comprimés d'isoniazide tous les jours. Mais on note, cinq mois après la sortie, une petite rechute, sous forme de granulations fraîches au fond d'œil, alors que l'électro-encéphalogramme pratiqué montre encore des signes irritatifs.

Tout rentre dans l'ordre, et l'électroencéphalogramme est normalisé en décembre 1953. Le traitement est poursuivi jusqu'en mai 1954. L'enfant est revue à cette date, et le bilan général est négatif. Il ne s'agit donc pas là d'une véritable rechute. Il conviendrait sans doute de l'appeler plutôt : reprise évolutive.

— Par contre, le cas de A. M., 2 ans et demi, hospitalisé le 23 novembre 1955, dans le service du Dr MONNET, ne laisse aucun doute. Sa méningite tuberculeuse évolue depuis trois semaines. L'enfant présente un syndrome méningé clinique classique.

Cependant le contage n'est pas retrouvé.

La ponction lombaire retire un liquide contenant 45 éléments blancs, dont 95 % de lymphocytes ; 0,23 gr. de sucre ; 0,90 gr. d'albumine.

La culture met en évidence un bacille de Koch dont la sensibilité à tous les antibiotiques est excellente.

La radiographie thoracique montre un infiltrat parenchymateux récent et des adénopathies hilaires.

Le fond d'œil est normal.

L'enfant reçoit 25 injections intra-rachidiennes de streptomycine : 12,5 mgr., et isoniazide : 12,5 mgr. et hydrocortisone : 12,5 mgr., et chaque jour, pendant sept mois : 1 gramme de streptomycine intramusculaire, 300 milligrammes d'isoniazide par voie orale, puis la streptomycine est continuée après ce laps de temps, aux mêmes doses, mais tous les deux jours, alors que les doses quotidiennes restent inchangées encore pendant cinq mois.

En février 1956, l'électroencéphalogramme était normalisé.

En mars 1956, soit après quatre mois et demi de traitement, la formule cyto-chimique du liquide céphalo-rachidien était normale.

L'enfant était donc guéri. Les images pulmonaires à la radiographie étaient calcifiées.

En mai 1957, soit un an après la guérison biologique apparemment complète, cinq mois après l'arrêt du traitement, l'enfant est de nouveau hospitalisé pour une méningite tuberculeuse, rechute évidente, que l'on traite par :

- des injections intra-rachidiennes de streptomycine et d'isoniazide pendant trois mois (70 injections au total) ;
- des injections intramusculaires de streptomycine, 1 gramme par jour ;

— des prises orales d'isoniazide : 300 milligrammes par jour pendant neuf mois.

Ce n'est qu'en décembre 1957, c'est-à-dire après sept mois de traitement, que les résultats des examens paracliniques sont devenus normaux, des surinfections à staphylocoques étant survenues en cours de traitement.

L'enfant est sorti en février 1958, ayant à continuer son traitement isoniazidé par voie orale pendant deux ans, aux doses de 200 milligrammes par jour.

Ainsi la guérison biologique rapide de cet enfant avait fait espérer un franc succès : le traitement avait été suivi pendant un an. Cependant, une rechute est survenue, compliquée de surinfections à staphylocoques. Tout a été enrayé, heureusement, mais les critères de guérison clinique et biologique ont été pris en défaut.

— Enfin, le troisième cas est celui de B. M.-J., 8 ans, hospitalisée le 28 août 1958, dans le service du Dr JEUNE. Contaminée par un père porteur d'une lésion tuberculeuse pulmonaire dépistée après l'hospitalisation de l'enfant, elle présente, à cette date, un syndrome méningé typique. La cuti était négative au mois d'avril de la même année.

Le délai diagnostic est de dix jours.

Le liquide de la ponction lombaire contient 315 éléments blancs, dont 95 % de lymphocytes ; 0,40 gr. de sucre ; 2,20 gr. d'albumine.

La radiographie pulmonaire est normale.

Le fond d'œil est normal.

L'inoculation au cobaye est positive. Il s'agit d'un bacille humain ayant une bonne sensibilité aux antibiotiques.

Le traitement institué comporte :

- 500 milligrammes d'isoniazide soit, pour cette fillette de 23 kilogs, environ 20 milligrammes par kilogramme et par jour ;
- 1 gramme de streptomycine intramusculaire par jour ;
- et de la deltadehydrocortisone à doses dégressives, à partir de 40 milligrammes par jour, traitement poursuivi pendant cinq mois.

Cependant, au bout d'un an de traitement, la normalisation du liquide céphalo-rachidien n'était pas complète. Et cette fillette, actuellement encore, garde une formule anormale : plus de 20 éléments blancs par millimètre cube et albuminorachie supérieure à 0,50.

Sans qu'il y ait de véritable rechute, il y a des épisodes et des poussées albumino-cytologiques.

Actuellement, cette enfant est en convalescence, surveillée régulièrement du point de vue biologique, et toujours traitée.

III. — Quel est l'enseignement apporté par les résultats et notamment quels sont les résultats en fonction de la conduite thérapeutique suivie ?

1° LE TRAITEMENT INTRA-RACHIDIEN au cours de la méningite tuberculeuse.

Plusieurs années de mise au point avaient été nécessaires pour codifier la thérapeutique streptomycinée locale. Nous disons streptomycinée, parce qu'en fait, le P. A. S., quelquefois essayé en injections

intra-rachidiennes, avait été vite abandonné, sa concentration liquidienne étant suffisante lorsqu'on l'administrait par perfusions, son injection locale provoquant des irritations et les résultats thérapeutiques n'étant pas meilleurs. Et c'est en 1952, alors que la thérapeutique intra-rachidienne était au sommet de sa maturation, que l'isoniazide lui a porté un coup fatal. Mais il a fallu plusieurs années de mise au point soigneuse du traitement isoniazidé, pour arriver au traitement actuel : l'abandon de la thérapeutique locale.

Lorsque nous examinons les faits dans leur ordre chronologique, voici ce que nous constatons : déjà, en 1948, certains traitements à la streptomycine par voie générale seule donnaient des succès, mais cet équilibre était précaire et le taux de mortalité avoisinait encore 70 %.

En 1951, tous les malades étaient traités par la streptomycine intra-rachidienne.

En 1953, la majorité des auteurs considéraient encore, à juste titre, que le traitement local restait indispensable.

On avait simplement ajouté à la streptomycine l'isoniazide. Mais ce geste n'était pas tellement justifié. Il n'était qu'une sécurité de plus. L'isoniazide administrée par voie générale, qu'elle soit orale ou rectale, passe très bien dans le liquide céphalo-rachidien, et à des taux largement bactériostatiques.

— On donnait, à cette époque, de la *streptomycine intra-rachidienne*. Les doses utilisées étaient, dans l'ensemble, proportionnelles au poids de l'enfant ou du nourrisson, mais elles étaient certainement plus dictées par le degré de gravité de la méningite lors de l'hospitalisation :

— soit 12,5 mgr. dans un cas de gravité moyenne ;

— et 25 milligrammes dans un cas grave,
pour une injection intra-rachidienne quotidienne.

Selon le degré de gravité encore, étaient associées ou non des injections sous-occipitales à des doses semblables.

On a été parfois contraints, en cas de blocage, ou lorsque l'atteinte encéphalique était grave, d'utiliser des voies plus complexes : ventriculaires, sphénoïdales, notamment dans le cas gravissime de cet enfant qui avait dû les subir toutes.

— *Des injections locales d'isoniazide* ont aussi été pratiquées dans un certain nombre de cas, surtout au cours des années 1952 à 1956. Depuis, de rares malades en ont eu, cette thérapeutique n'ayant plus été utilisée que pour donner au traitement, dans les cas les plus graves, son maximum de chances d'efficacité.

Les doses utilisées étaient, en moyenne, de 12,5 mgr. par injection.

— Le P.A.S., de même, a été quelquefois injecté dans le liquide céphalo-rachidien.

Il ne semble pas que l'une ou l'autre conduite amène des résultats meilleurs que celle des injections intra-rachidiennes de streptomycine seule, meilleurs quant à la qualité de la guérison. Il est possible que l'isoniazide local amène une stabilisation un peu plus rapide du liquide céphalo-rachidien, mais il provoque des hémorragies.

— Lorsqu'il y avait une thérapeutique locale comportant des corticoïdes, c'est à l'hydrocortisone que l'on s'adressait à des doses comprises entre 5 milligrammes, chez le nourrisson, et 12,5 mgr., chez le grand enfant, par injection intra-rachidienne, associée au cours de la même injection aux antibiotiques. Dix cas seulement ont été traités ainsi. Depuis, ce mode d'administration n'ayant pas donné de francs succès, il a été abandonné. Certes, les albuminorachies baissaient de façon très sensible, parfois spectaculaire, mais très passagère. Dès l'interruption, tout redevenait semblable à l'état antérieur. On était alors obligé de poursuivre les traitements cortisoniques longtemps, on sait à quoi cela expose comme complications.

On peut voir sur la courbe ci-contre (10), l'évolution du traitement intra-rachidien au cours de ces huit années. Pour chaque année, a été indiqué le nombre de cas traités par voie locale, le nombre total de méningites hospitalisées, et le nombre de malades guéris.

On constate, sur cette courbe, une réduction du nombre de traitements intra-rachidiens.

Si, ces deux dernières années, il apparaît une augmentation de ceux-ci, on peut lui attribuer deux causes :

- Le nombre des méningites s'est beaucoup réduit, ce qui enlève de la valeur aux derniers pourcentages établis par rapport aux années précédentes ;
- Enfin, les formes hospitalisées ont semblé, pour certaines du moins, assez graves pour avoir nécessité la mise en route d'un traitement local.

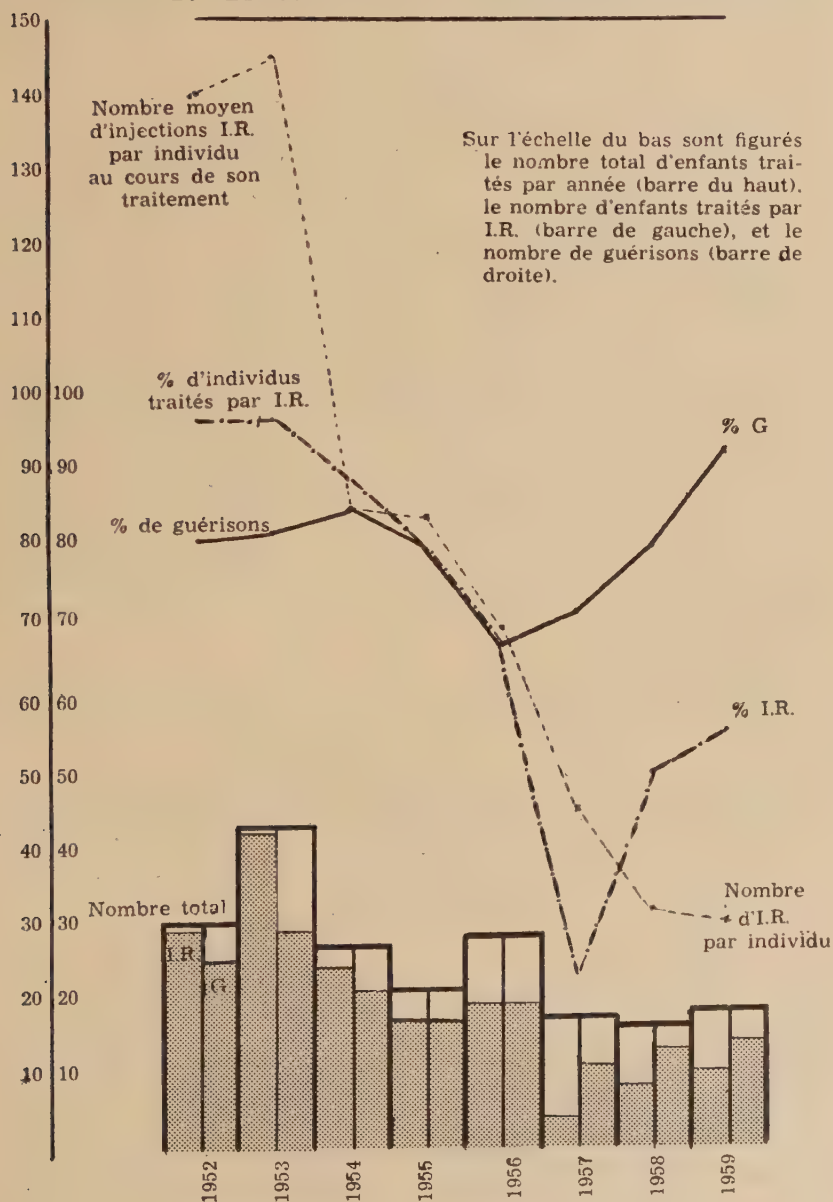
Mais ce qui permet de dire que l'on peut abandonner le traitement intra-rachidien, c'est qu'il n'y a aucun parallélisme entre le nombre de guérisons et le nombre d'intra-rachidiennes. Sur cette courbe est aussi figuré le nombre moyen d'intra-rachidiennes par malade traité localement au cours de son traitement.

Le problème devient délicat lorsqu'il faut préciser abandon systématique ou abandon nuancé. Lorsqu'on ne fait pas de traitement intra-rachidien, pour les cas où l'issue est malheureusement fatale, on ne peut

Nombre
d'I.R.

COMPARAISONS

ENTRE LE POURCENTAGE DE GUERISONS ET LE TRAITEMENT INTRA-RACHIDIEN



se défendre d'un sentiment de culpabilité. On peut se reprocher de n'avoir pas institué de thérapeutique locale.

— *L'influence du traitement intra-rachidien* peut être étudiée par la comparaison des résultats obtenus chez les enfants qui en ont subi un, et chez ceux qui n'en ont pas eu.

Sur les 150 grands enfants hospitalisés :

- 118 ont eu un traitement local ;
- 31 n'ont pas eu d'injections intra-rachidiennes ;
- 1 malade est décédé le jour de son hospitalisation, sans avoir eu de traitement.

Sur les 118 cas ainsi traités, on compte 21 décès, soit un pourcentage moyen de 17,8 %.

Si les séquelles des malades traités par voie locale semblent plus graves, cela ne peut et ne doit pas être mis à la charge du traitement intra-rachidien. L'indication thérapeutique fausse le résultat : c'est-à-dire, qu'actuellement, ce sont les cas les plus graves qui sont traités par injections intra-rachidiennes. Ces cas sont les plus susceptibles de présenter ultérieurement des séquelles. Enfin, des incidents et des accidents surviennent par ce mode de traitement. Les injections locales peuvent provoquer des *surinfections* mais, là encore, cela ne peut pas être mis à la charge des intra-rachidiennes, car la moindre ponction lombaire peut aussi les provoquer.

Parmi nos 200 malades, nous avons relevé 8 cas de surinfections dont les observations suivent :

— M. A., 5 ans, 14 kilogrammes, est hospitalisé dans le service du Dr MONNET, le 20 mai 1953 (observation 1.960). Un oncle et une grand-mère sont porteurs de lésions tuberculeuses. L'apparition des signes méningés date de cinq jours.

A la ponction lombaire, le liquide céphalo-rachidien contient :

300 éléments blancs, tous des lymphocytes ;

0,30 gr. de sucre ;

1,20 gr. d'albumine.

Une seule inoculation pratiquée : négative.

Radiographie thoracique : image de miliaire avec adénopathies.

Traitement :

- Isoniazide intra-rachidien : 12 milligrammes par jour pendant quatre mois, puis repris trois semaines plus tard, pendant un mois ;
- Isoniazide par voie orale : 100 milligrammes par jour pendant un an ;

— Streptomycine par voie intramusculaire : 1 gramme par jour pendant dix mois.

Une surinfection méningée avec réaction à polynucléaires apparaît en cours de traitement intra-rachidien. Elle est vite stabilisée par l'adjonction d'antibiotiques polyvalents. L'électroencéphalogramme est normal six mois après.

— H. M., 14 ans et demi, est hospitalisé le 28 août 1953, dans le service du Dr JEUNE (observation 614 Pa). Un frère du malade est traité à l'hôpital pour une pleurésie. Cuti négative en 1952, mais positive en mars 1953.

L'enfant se repose et part en préventorium en juin de la même année. La primo-infection est traitée par le repos et la cure en préventorium. Après quinze jours de ce traitement sans antibiotiques, apparaît une condensation du lobe moyen droit, très visible en radioscopie, pour laquelle la maison de repos l'envoie à l'hôpital en août 1953. Une radiographie thoracique confirme le diagnostic et une bronchoscopie est pratiquée, qui montre une sténose de la bronche lobaire moyenne. Après antispasmodiques locaux et aspiration du pus, il est découvert une fistule. Le pus analysé ne contenait pas de bacille de Koch. Au cours de la première semaine à l'hôpital, apparaissent des petits signes méningés.

La ponction lombaire ramène un liquide céphalo-rachidien contenant :

200 éléments blancs, dont 70 % de lymphocytes ;

0,68 gr. de sucre ;

1,40 gr. d'albumine.

Une nouvelle radiographie thoracique dépiste alors une petite dissémination hémato-gène des sommets.

Le fond d'œil est normal.

L'électroencéphalogramme n'est pratiqué que deux mois plus tard et trouvé normal.

L'enfant est mis à :

— la streptomycine intra-rachidienne : 20 milligrammes par jour ;

— l'isoniazide intra-rachidien : 25 mgr. par jour, dose abaissée à 12,5 mgr. au dixième jour.

Le traitement local est poursuivi soixante-douze jours, associé pendant treize jours à des injections sous-occipitales d'isoniazide : 25 milligrammes, et streptomycine : 20 milligrammes, pendant treize jours.

Le traitement général est à base de :

— Isoniazide, 600 milligrammes par jour, pendant huit mois et demi, à l'hôpital ;

— Streptomycine, 2 grammes par jour, pendant vingt-quatre jours, puis 1 gramme par jour pendant deux cent vingt-quatre jours.

Deux mois après l'hospitalisation, le liquide céphalo-rachidien est subnormal, mais un clocher thermique inexplicé et une ponction lombaire de contrôle révèlent une surinfection. Cet examen du liquide céphalo-rachidien ne trouve pas de germe, mais 700 éléments blancs, dont 98 % de polynucléaires. On note que, dans la même salle, est hospitalisé un autre cas de méningite tuberculeuse qui fait un incident semblable. Les deux malades ont reçu chacun la moitié d'une même ampoule d'isoniazide.

En janvier 1954, l'enfant fait une rougeole. Ce n'est qu'en février 1954, soit six mois après le début de la méningite, que la normalisation du liquide est obtenue. L'enfant sort guéri au mois de mai de cette même année.

Dans ces deux cas, l'agent microbien n'a pas été trouvé. De quoi s'agit-il ? Le germe ne pousse-t-il pas bien sur les cultures habituelles, étant déjà très atteint par le traitement ? S'agit-il de surinfections virales ou parasitaires ?

Il est difficile de trancher, un séro-diagnostic pratiqué dans le second cas s'étant révélé faiblement positif à l'antigène ornitho-psittacose.

Voici deux autres cas, en 1954, dans lesquels le microbe a été retrouvé.

— R. J., 2 ans et demi, est hospitalisé le 7 février 1954, dans le service du Dr JEUNE (observation 532 Pa), pour une méningite tuberculeuse ne donnant que des signes atypiques depuis un moi et demi. Voici en détails cette observation, entrevue page 30. L'interrogatoire des parents fait, en effet, ressortir des troubles du caractère, apparus quarante-cinq jours avant.

Mais, à l'entrée, l'état est très grave : enfant subcomateux, raideur de la nuque, Babinski, photophobie, mydriase et température à 39°.

La radiographie pulmonaire n'est pas pratiquée.

Le fond d'œil montre un œdème bilatéral de la pupille, mais pas de granulations.

La ponction lombaire ramène un liquide contenant :

148 éléments blancs, dont 90 % de lymphocytes ;

0,10 gr. de sucre ;

1,20 gr. d'albumine.

Le bacille en cause est retrouvé à la culture et à l'inoculation : il s'agit d'un bacille de Koch sensible à la streptomycine, mais résistant jusqu'à 5 γ d'isoniazide.

Le traitement suivi est celui-ci :

— Streptomycine locale : injections intra-rachidiennes de 10 milligrammes pendant vingt-quatre jours ; injections sous-occipitales de 5 milligrammes pendant deux jours ; injections intra-ventriculaires après trépano-ponction, de 5 milligrammes pendant onze jours ; injections dans la fente sphénoïdale de 5 milligrammes pendant huit jours ;

— Alors que, par voie générale, on donne : 200 milligrammes d'isoniazide par jour et 0,75 gr. de streptomycine par jour pendant soixante et un jours.

Au bout de ces soixante et un jours, des trépano-ponctions décompressives sont décidées. Les deux premières améliorent un peu la situation mais la troisième est effectuée alors que l'enfant est subcomateux, dans un état de rigidité extrême. et que l'examen met en évidence une surinfection à germe gram négatif non précisé.

Une thérapeutique antimicrobienne polyvalente ajoutée immédiatement au traitement n'amène pas d'amélioration, et l'enfant est décédé au cinquième mois de son traitement, c'est-à-dire quelques jours après cette troisième trépano-ponction.

Cette observation est en défaveur de la thérapeutique locale : la multiplicité des voies augmente les risques de surinfection.

— D. Al., 5 mois, 8,400 kgr., est hospitalisé dans le service du Dr JEUNE, le 4 mars 1954 (observation 974 C). Le père de ce nourrisson est porteur d'une caverne primaire non dépistée. L'enfant présente une température à 37°-38° depuis une semaine, et, surtout, depuis deux jours, des convulsions.

Une petite raideur de la nuque impose cependant une ponction lombaire immédiate.

Le liquide céphalo-rachidien contient 510 éléments blancs, dont 95 % de lymphocytes ; 0,29 gr. de sucre ; 1,40 gr. d'albumine.

Culture et inoculations sont positives.

La radiographie pulmonaire ne trouve qu'une adénopathie interbronchique gauche.

Mais la bronchoscopie découvre que celle-ci s'est visiblement fistulisée. Pas de bacille de Koch dans le pus aspiré.

Le fond d'œil est normal.

L'électroencéphalogramme, pratiqué un mois après l'entrée, est normal.

Le traitement comporte :

- Par voie intra-rachidienne : 10 milligrammes de streptomycine, 12,5 mgr. d'isoniazide, pendant quinze jours, puis pendant les cinquante jours suivants, les injections intra-rachidiennes ne comportent plus que de la streptomycine.
- Sont associées par voie sous-occipitale : des injections de streptomycine pendant trente-trois jours, et d'isoniazide pendant huit jours ;
- A ce traitement local, s'ajoute une thérapeutique générale : des intramusculaires de streptomycine, 0,50 gr. par jour ;
- Et, par voie orale, de l'isoniazide : 150 milligrammes par jour, puis après trois semaines, 250 milligrammes par jour.

Cette conduite thérapeutique est gardée pendant neuf mois et demi, mais l'évolution a été troublée. D'abord par une diarrhée. La coproculture pratiquée retrouve des entérocoques, et des *Escherichia Coli*. Il faut ajouter une thérapeutique antibiotique polyvalente.

Les ponctions lombaires ramènent, du 13 au 21 avril, un liquide céphalo-rachidien contenant des globules rouges. Une otorrhée purulente, qu'il faut paracenteser, se déclare le 15 juin. Le pus analysé contient un cocci à gram positif, de type *Escherichia paracolon*. Depuis le 1^{er} juin et jusqu'au 23, les ponctions lombaires ramènent un liquide céphalo-rachidien contenant des globules rouges.

Puis, dix jours après cet épisode, le 25 juin, alors qu'un tympan est encore un peu gris, clocher thermique. La ponction lombaire de contrôle ramène un liquide contenant de nombreux éléments blancs, surtout polynucléaires, et des globules rouges altérés.

L'examen direct découvre la présence de nombreux cocci à gram négatif, mais aussi de nombreux diplocoques intra-cellulaires à gram positif, tous de natures exactes non précisées.

On ajoute encore du chloramphénicol.

La chute de la courbe thermique est extrêmement rapide. On décide alors de suspendre provisoirement toute incursion inutile dans le liquide céphalo-rachidien. Les ponctions lombaires de contrôle ne sont plus pratiquées que tous les dix jours. L'état général est transformé. L'enfant guérit rapidement et sort le 20 décembre.

Son cas est donc complexe, puisqu'il y a une double surinfection, et qu'il y avait une hémorragie méningée, sans doute à rattacher à la thérapeutique intrarachidienne par isoniazide.

Pour la seule année 1955, 3 surinfections sont à noter :

— La première observation est celle de P. M., 8 ans et demi, 22,5 kgr., hospitalisé le 31 mars 1955, dans le service du D^r MONNET (observation 3.956), dont la cuti était négative un mois avant l'hospitalisation.

Le liquide céphalo-rachidien contient :

376 éléments blancs, dont 90 % de lymphocytes ;

0,23 gr. de sucre ;

1,80 gr. d'albumine.

La radiographie thoracique est normale.

Le fond d'œil est normal.

L'électroencéphalogramme est normal.

La culture et l'inoculation mettent en évidence un bacille humain.

La conduite thérapeutique est la suivante :

- Streptomycine intramusculaire à la dose de 1 gramme par jour, pendant dix mois, puis même dose, mais tous les trois jours, pendant trois mois ;
- Alors que l'isoniazide est donné en même temps à la dose de 200 milligrammes par jour pendant les neuf premiers mois, puis de 500 milligrammes par jour pendant les quatre derniers mois ;
- Enfin, on ajoute de la cortisone à doses dégressives, à partir de 150 mgr. par jour, jusqu'à 30 mgr. par jour, pendant quatre mois, du deuxième au sixième mois du traitement.

Le liquide céphalo-rachidien ne se normalise que onze mois plus tard, car s'est surajoutée, en dehors de tout traitement intra-rachidien, mais non en dehors de toute incursion dans le liquide céphalo-rachidien, une surinfection avec arachnoïdite spinale. Le germe en cause n'a pas été isolé. L'enfant a bien guéri, mais présentait, à sa sortie de l'hôpital quinze mois après le début de sa maladie, un aspect cushingoïde marqué.

En résumé, dans ce cas, surinfection microbienne en dehors d'un traitement local, qui pose le problème d'une contamination du liquide céphalo-rachidien lors d'une ponction lombaire de contrôle, par un microbe atténué, ou par un virus.

La deuxième observation est celle d'une enfant de 4 ans, P. L., hospitalisée le 17 octobre 1955, dans le service du D^r MONNET (observation 5.143), contaminée par un père qui a entraîné pendant près d'un an une tumeur blanche de la cheville. Cette fillette a été d'abord envoyée à l'hôpital de B... Elle y a reçu pendant quatre mois :

1 gramme de streptomycine par jour et 200 milligrammes d'isoniazide, par voie générale.

Devant la tournure cachectisante que prenait sa méningite, elle a été transférée à Lyon.

A l'entrée, sa température était de 37°.

A la ponction lombaire, liquide céphalo-rachidien contenant encore :

26 éléments blancs ;

0,20 gr. de sucre ;

4,74 gr. d'albumine.

Radiographie pulmonaire normale.

Fond d'œil normal.

Electroencéphalogramme montrant une importante souffrance cérébrale diffuse.

On reprend le traitement arrêté en le modifiant, et on associe :

- Par voie intra-rachidienne : streptomycine : 10 milligrammes ;
isoniazide : 12,5 mgr. pendant soixante jours ;
- Par voie générale : 200 milligrammes par jour d'isoniazide ; 0,75 gr. de didro-streptomycine pendant deux mois.

Mais, apparaît une surdité qui fait modifier la forme de streptomycine utilisée. On la remplace, pendant les neuf mois suivants, par du sulfate de streptomycine.

Le traitement n'a été qu'un demi-succès pour plusieurs raisons. Le chiffre élevé de l'albuminorachie laissait prévoir un blocage. De fait, l'albumine est restée à un taux élevé : 0.60 gr. La souffrance cérébrale a diminué, mais il persiste une comitialité sous-corticale. Une surinfection à staphylocoques est apparue en cours de traitement intra-rachidien, rapidement guérie d'ailleurs.

A la sortie de l'hôpital, quatorze mois après le début de la maladie, les séquelles sont importantes :

- Albuminorachie élevée persistante ;
- Surdi-mutité avec retard psychomoteur important ;
- Comitialité sous-corticale.

L'enfant a été revu en 1957 ; son retard moteur est nul, et son retard psychique discret. Donc, de gros progrès depuis l'examen précédent.

— Enfin, toujours dans la même année, un troisième cas de surinfection est apparu :

A. B., 3 ans, 10,500 kgr., hospitalisée dans le service du Dr MONNET (observation 3.609), dont le cas a été étudié pages 21 et 22.

Depuis 1955, une seule observation fait état d'une surinfection.

— Voici en détails cette observation, entrevue page 30. M. D., 19,700 kgr., âgé de 5 ans, est hospitalisé le 11 juillet 1958, à la clinique des maladies infantiles du Prof. BERNHEIM. Cet enfant a été contaminé par un cousin, soigné depuis six mois pour une tuberculose pulmonaire. Cet enfant, dont la cuti était négative sept mois avant, avait été hospitalisé, au mois de mai 1958, pour une miliaire, à l'hôpital de R...

La ponction lombaire n'est pas faite à ce moment.

Le traitement prescrit est celui-ci :

- 200 milligrammes d'isoniazide ;
- 1 gramme de streptomycine ;
- 5 grammes de P.A.S. ;
- 20 grammes de cortancyl par jour.

Le 22 juin, les doses dégressives de cortancyl arrivaient à 5 milligrammes par jour. La température remonte. Une ponction lombaire pratiquée montre alors 40 éléments blancs.

Les doses quotidiennes de cortancyl sont augmentées à 20 milligrammes. Cependant, un nouveau contrôle du liquide céphalo-rachidien, pratiqué le 5 juillet, montre 150 éléments blancs.

Une radiographie thoracique dépiste un mal de Pott au niveau des huitième et neuvième vertèbres dorsales.

Lors de son admission, le 11 juillet, au pavillon S, la ponction lombaire ramène un liquide contenant :

110 éléments blancs, dont 80 % de lymphocytes ;

0,28 gr. de sucre ;

0,90 gr. d'albumine ;

Culture et inoculations sont positives.

L'image de miliaire persiste sur la radiographie d'entrée.

Au fond d'œil, on voit des granulations fraîches.

La sensibilité du bacille est testée. Le bacille ne pousse plus avec 1 γ de streptomycine, 1 γ de P.A.S., ou 5 γ d'isoniazide.

Le traitement suivi comprend :

- Du P.A.S. intraveineux : perfusion d'un demi-flacon tous les deux jours pendant un mois ;
- De l'isoniazide par voie orale : 300 milligrammes par jour ;
- De la streptomycine intramusculaire : 1 gramme par jour ;
- De la detadecydrocortisone : 20 milligrammes par jour ;
- Le cortancyl est continué pendant quatre mois et demi à doses dégressives ;
- Des injections intra-rachidiennes et sous-occipitales de streptomycine sont pratiquées (12,5 puis 25 milligrammes).

Mais, non seulement aucune amélioration clinique ou biologique ne survient, mais apparition de convulsions.

La ponction lombaire diagnostique une surinfection à staphylocoques. L'état s'aggrave. Apparition d'un coma.

L'enfant est décédé, malgré l'addition d'autres antibiotiques au traitement.

Depuis cette observation de 1958, nous n'avons pas revu de surinfection. Ceci est dû sans aucun doute à l'utilisation actuelle à main forcée de la thérapeutique locale, ce qui réduit considérablement le nombre des incursions dans le liquide céphalo-rachidien, et par là, le risque d'introduire un microbe dans les méninges.

2° QUELLE EST L'INFLUENCE DU TRAITEMENT ISONIAZIDÉ SUR L'ÉVOLUTION DE LA MALADIE ?

Est-il besoin de remettre face à face les chiffres pour les comparer ? Pour éliminer le facteur « cortisone », adjuvant thérapeutique à partir de 1955, il ne faut citer que les résultats obtenus entre 1952 et 1955

exclus, et les juger par rapport à ceux obtenus entre 1947 et 1949 compris (par exemple). (Thèse de M^{me} ROBERT) comparaison prise année par année.

- En 1947, 44 enfants avaient été hospitalisés, dont 17 sont vivants, soit 29,5 % (première année de streptomycine).

En 1952, 30 enfants au total ont été hospitalisés, dont 25 sont vivants, soit 83,3 % (première année d'isoniazide).

- En 1948, sur 51 enfants traités, 17 sont en vie, soit 33,3 %.

En 1953, sur 43 enfants traités, 29 sont en vie, soit 67,4 %.

- En 1949, des 39 enfants hospitalisés, 13 sont vivants, soit 33,3 %.

En 1954, des 27 enfants de notre statistique, 21 sont vivants, soit 77,7 %.

Ainsi, pour l'ensemble de ces trois années comparées de 1947 à 1949, et de 1952 à 1954, dans un cas, 134 malades atteints de méningite tuberculeuse dont 43 sont vivants, soit 31 %.

Dans l'autre cas, 100 malades hospitalisés dont 75 sont en vie, soit 75 %.

Ces chiffres se passent de commentaires quant à l'efficacité de l'isoniazide.

Le nombre de séquelles est difficile à comparer. Une statistique globale de M^{me} ROBERT fait état de 7 % de séquelles neurologiques graves. De notre côté, nous comptons 30 % de séquelles pendant la période 1952-1954, séquelles neuropsychiques ou neurologiques pures, graves ou non.

3° QUANT AUX CORTICOÏDES, leur efficacité ne peut être jugée que sur deux périodes comparées de notre statistique, soit de 1952 à 1954, et de 1956 à 1958, les mêmes traitements antibacillaires ayant été appliqués pendant ces années, seule la thérapeutique anti-inflammatoire ayant été additionnée pendant la deuxième période.

L'année 1955 a été laissée de côté ; les anti-inflammatoires n'ayant pas été utilisés de façon systématique.

- En 1952, nous l'avons vu, 25 guérisons pour 30 malades traités, soit 83,3 %.

En 1956, 21 guérisons pour 29 malades hospitalisés, soit 72,4 %.

— En 1953, 67,4 % de succès thérapeutiques chez nos 43 enfants traités.

En 1957, 64,6 % de succès pour 11 enfants traités.

— En 1954, 77,7 % de guérisons.

En 1958, 81 % de guérisons.

Ces chiffres sont comparables, et les minces variations sont à mettre sur le compte du nombre d'enfants très faible grâce auxquels ces pourcentages sont établis.

La thérapeutique anti-inflammatoire n'a donc pratiquement pas modifié la mortalité.

Les séquelles de la méningite sont présentes dans 29 cas sur les 100 malades traités de 1952 à 1954 (soit 38,6 %, compte tenu des 25 décès, pourcentage établi sur 75 malades).

Pour la période 1956-1958, sur les 61 malades traités, 23 enfants gardent des séquelles, ce qui, compte tenu des 18 décès, donne un pourcentage de 53,5 %.

L'intrication de tous les facteurs qui modifient les résultats thérapeutiques pour une période donnée, rend très difficile l'interprétation des résultats, et en particulier de ces derniers.

Par contre, ce qui est frappant dans l'évolution d'ensemble de la méningite tuberculeuse, c'est la rapidité de la normalisation biologique ou électroencéphalographique, comme le montre la courbe ci-contre (11).

4° ENFIN, ACTUELLEMENT, LA TENDANCE THÉRAPEUTIQUE EST A L'ABANDON DES TRAITEMENTS LOCAUX. AINSI, 46 MALADES N'ONT PAS EU DE TRAITEMENT INTRA-RACHIDIEN, soit 15 nourrissons et 31 grands enfants.

Les résultats thérapeutiques sont les suivants :

13 décès au total, soit 28,2 %, qui se répartissent ainsi :

5 décès sur les 31 grands enfants (16,1%), et

8 décès sur 15 nourrissons (53 %).

D'ailleurs la plupart de ces décès survient dans les dix premiers jours de l'hospitalisation. Sur les 13 décès, on en compte 10 dans ce cas.

Parmi les 33 malades restants, 17 sont parfaitement guéris, et sans séquelles. Les 16 autres présentent des séquelles plus ou moins importantes.

La proportion est donc à peu près semblable à celle des malades traités par voie locale associée.

Délai
en mois

EVOLUTION DES DELAIS DE NORMALISATION

15

DE L'E.E.G. ET DU L.C.R.

10

5



CHAPITRE V.

ELEMENTS DE PRONOSTIC DE LA MENINGITE EN FONCTION DE NOS 200 CAS

Il est très difficile d'analyser en détails tous les facteurs qui permettent de porter un pronostic, en raison de leur intrication et de leur multiplicité.

Néanmoins, plusieurs points, plusieurs signes permettent d'emblée d'apprécier la gravité de la maladie lors de l'hospitalisation.

— Ainsi, L'ÂGE de nos malades est avant tout l'un des principaux facteurs de guérison ou de mortalité.

La méningite tuberculeuse reste une maladie très grave. Chez l'enfant au-dessous de 4 ans, et particulièrement chez l'enfant au-dessous de 1 an.

— Aussi formellement, LE DÉLAI DIAGNOSTIC permet-il d'apprécier les chances de guérison d'un enfant. Une courbe pourrait être dressée, indépendamment de tout facteur thérapeutique, qui, à l'aide de statistiques beaucoup plus importantes, montrerait deux hyperboles différentes selon l'âge des enfants. L'hyperbole « nourrissons » montrerait une chute extrêmement rapide du pourcentage de guérisons lorsque le délai est entre le sixième et le dixième jour, alors que cette même chute est beaucoup moins rapide chez le grand enfant et marquée surtout au-delà du dixième jour.

Nous avons tenté d'établir ces courbes à l'aide de notre statistique. Mais les nombres, malheureusement ou heureusement, faibles sur lesquels elles sont basées, ne donnent pas une précision suffisante, qui autorise à en donner le schéma.

Enfin, les SIGNES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES permettent aussi de porter un pronostic, comme le montre le schéma n° 9. Coma, albuminorachie au-dessus de 1 gramme, radiographie pulmonaire pathologique, œdème au fond d'œil, signes neurologiques, sont autant de facteurs défavorables.

Les pourcentages de décès sont très exactement les mêmes qu'il y ait une altération du tracé électroencéphalographique ou non.

LE TYPE DE TRAITEMENT EFFECTUÉ peut-il intervenir dans le pronostic ? Cette question se pose pour le seul traitement intra-rachidien.

Ce mode de traitement implique un risque de surinfection qui n'est pas négligeable, ou d'incidents divers comme ceux, heureusement rares, qui ont été vus.

Mais bien que, actuellement, on constate des fluctuations dans les résultats thérapeutiques, il semble, à la lumière des recherches effectuées dans des centres qui traitent un plus grand nombre de cas et qui obtiennent d'excellents résultats, que l'on peut se passer, dans la grande majorité des cas, de l'introduction locale de produits antibacillaires.

Il est certain que, pour toutes les méningites qui semblent, à l'entrée, d'une gravité moyenne, l'isoniazide par voie orale est la thérapeutique idéale. Mais il ne faut pas abandonner la voie locale dans les cas graves. Ainsi, dès l'hospitalisation, il y a sans doute une discrimination à faire, entre le type de méningites qui peut se passer de traitement intra-rachidien, et celui pour lequel une thérapeutique locale ajoute une chance de guérison.

De toute façon, l'isoniazide a amélioré le sort de ces malades, parce que le nombre d'injections intra-rachidiennes pratiquées pour chacun s'est abaissé de façon spectaculaire depuis 1952. Et, en 1959, les malades dont l'état imposait des injections locales n'ont eu à subir, en moyenne, qu'une trentaine d'injections.

PROPHYLAXIE.

L'adage « *mieux vaut prévenir que guérir* » ne peut pas s'appliquer mieux qu'à la méningite tuberculeuse de l'enfant.

La méningite tuberculeuse peut être prévenue de plusieurs façons. La première est la *vaccination* des enfants qui sont susceptibles d'être contaminés dans leur famille ou par leur milieu proche.

Pas un seul cas de méningite tuberculeuse chez des enfants correctement vaccinés n'est à citer dans notre statistique. Cette vaccination doit être précoce, après vérification de la cuti. Et l'allergie doit être contrôlée régulièrement après cette vaccination, faute de quoi, celle-ci pouvant s'atténuer ou disparaître, l'enfant vacciné, ou dit tel, fera une primo-infection comme un autre, avec les risques que cela comporte.

L'exploration de l'allergie tuberculinique doit, de son côté, être systématique et régulière chez tous les enfants.

Plusieurs cas de cette statistique concernent des malades dont la primo-infection n'avait pas été repérée parce que, âgés de 5, 6, 8, ou 11 ans même, ils n'avaient jamais eu de cuti-réactions. Cela ne doit pas exister.

Enfin, lors du virage spontané de la cuti-réaction, le premier geste doit être le contrôle radiologique des poumons. Le deuxième doit être le traitement.

Une primo-infection est une tuberculose et doit être *traitée comme telle*, c'est-à-dire par de l'isoniazide à doses suffisantes, et pendant une période suffisante. Qu'il y ait ou non des images pulmonaires, qu'il y ait ou non des signes cliniques, les doses seront de 20 milligrammes par kilogramme jusqu'à 10 kilogrammes, 15 milligrammes par kilogramme entre 10 et 20 kilogrammes, et 10 milligrammes au-dessus de 20 kilogrammes, ceci pendant huit mois à un an.

Lorsque le tableau clinique de la primo-infection est un tant soit peu anormal, et que l'enfant présente des signes neuropsychiques même minimes, simples céphalées, ou petits troubles caractériels, il faut faire une *ponction lombaire*. Prévenir la méningite tuberculeuse, en faire le diagnostic le plus précoce possible lorsqu'elle se manifeste et la traiter vite, sont les seuls moyens qui éviteront de créer, en les guérissant, des encéphalopathes ou des retardés psychomoteurs. Quinze enfants sur les 200 malades traités dont il est question dans cette statistique, soit 7,5 %, sont ainsi guéris, mais infirmes sociaux.

CHAPITRE VI.

SYNTHESE : INDICATIONS THERAPEUTIQUES

1° Un enfant est hospitalisé. Le diagnostic posé, on juge le PRONOSTIC SATISFAISANT parce que le diagnostic a été précoce. Les signes nerveux ou psychiques ont débuté il y a quelque quatre ou cinq jours. Cliniquement, il s'agit, certes, d'une méningite, mais le petit malade est lucide et les examens de laboratoire reviennent, confirmant qu'il s'agit d'une méningite de gravité moyenne. On décide de traiter cet enfant par voie générale uniquement. Les doses de streptomycine intramusculaire quotidienne et d'isoniazide par voie orale seront adaptées au poids de l'enfant, de même que celles de la deltadehydrocortisone. On discutera de l'opportunité de l'association de P.A.S. par voie intraveineuse.

Les doses utilisées varieront selon les signes cliniques et biologiques chez le nourrisson :

Pour la streptomycine : de 40 à 60 milligrammes par kilogramme et par jour ;

Pour l'isoniazide : de 20 à 30 milligrammes par kilogramme et par jour.

Chez l'enfant plus grand, elles seront comprises :

Pour la streptomycine, entre 30 et 50 milligrammes par kilogramme et par jour ;

Pour l'isoniazide, entre 10 et 20 milligrammes par kilogramme et par jour.

De toute façon, on associera une corticothérapie à doses semblables à celles du traitement des cas graves.

C'est la surveillance régulière du malade qui impose, dans certaines limites, la durée du traitement.

Les troubles de la conscience et les céphalées disparaissent rapidement, la température baisse. Le liquide céphalo-rachidien se normalisera assez lentement. L'électroencéphalogramme restera altéré un peu plus longtemps.

C'est la comparaison des examens cliniques et biologiques pratiqués qui apprécie l'évolution, qui autorise un jour à arrêter le traitement local s'il a été entrepris, un autre jour les anti-inflammatoires ; plus tard, la streptomycine ; enfin, en dernier, l'isoniazide.

Il est impossible de donner une durée fixe de traitement.

Le traitement local sera arrêté le plus tôt possible, c'est-à-dire dès que se dessine l'évolution favorable. Les anti-inflammatoires ne seront pas prolongés indéfiniment sous peine de voir les surrénales rester au repos lors de l'arrêt du traitement.

La streptomycine peut être arrêtée lors de la normalisation du liquide céphalo-rachidien, mais ce n'est qu'une question d'appréciation personnelle, et il ne s'agit pas là d'une règle. De toute façon, et c'est le point important, le traitement par isoniazide sera continué plusieurs mois après la guérison clinique et biologique.

Et on ne peut se baser, à cette période, sur aucun élément. La persistance d'une altération électroencéphalographique, si celle-ci n'est plus évolutive, n'est pas une menace de rechute systématique. Mais si elle n'est pas séquellaire, n'est-elle pas un signe de processus tuberculeux incomplètement éteint ?

L'accord de tous les auteurs n'est pas parfait sur ce point.

La persistance d'une albuminorachie relativement élevée pose le même problème.

De toute façon, le traitement par isoniazide oral ne doit jamais être arrêté avant le quatorzième-quinzième mois.

Il n'est évidemment pas question, au cours des évolutions plus compliquées, de s'en tenir là.

Celles-ci peuvent imposer, alors que l'on avait décidé initialement de s'abstenir de thérapeutique locale, une conduite différente.

Il sera parfois nécessaire de pratiquer des injections intra-rachidiennes pendant un certain temps, notamment en cas de blocage, ou de reprise évolutive, sous traitement par voie générale.

Nous n'avons pas envisagé le traitement des incidents évolutifs tels que vomissements ou autres dont la thérapeutique sera symptomatique. Lorsqu'on constatera, au cours du traitement ou des convulsions, une diminution des réflexes, on devra penser à la baisse de l'assimilation de la pyridoxine. Et on devra traiter celles-ci par l'administration de vitamine B 6.

Il n'est d'ailleurs pas utile d'attendre ces signes pour traiter l'apyridoxinémie et on doit les prévenir, lorsque les doses d'isoniazide sont élevées, par une thérapeutique systématique à base de vitamine B 6.

Lorsque, par contre, plusieurs éléments sont réunis qui permettent, en raison de la gravité de l'atteinte, de porter un PRONOSTIC DÉFAVORABLE,

le traitement intra-rachidien est possible. Discuté, puis institué, il comprendra des injections quotidiennes par voie lombaire de streptomycine, mais de sulfate de streptomycine uniquement, à l'exclusion de tout autre produit.

Les doses seront comprises entre 12,5 et 25 milligrammes par injection, selon la gravité et surtout l'âge, sans jamais dépasser cette dose. La voie sous-occipitale peut lui être associée quelques jours à des doses diminuées de moitié, ainsi que d'autres voies locales plus complexes.

La suspension du traitement local sera précoce, mais fonction de l'évolution favorable ou non des signes cliniques et biologiques. En général, actuellement, un mois de traitement local suffit à améliorer une formule très perturbée. Mais il faut abandonner cette voie à la moindre alerte : hémorragie, surinfection, ou poussées albumino-cytologiques récidivantes.

Le traitement général de ces formes de méningites graves peut être basé sur les données de l'antibiogramme mais, en pratique, quelles que soient les résistances du bacille, il faut tout utiliser. La conduite thérapeutique est différente selon l'âge. Chez le nourrisson, les doses de streptomycine intramusculaire seront relativement élevées : de 50 à 70 milligrammes par kilogramme et par jour. Les injections seront quotidiennes. Là encore, il ne faut utiliser que le sulfate de streptomycine. Le traitement de fond est basé sur l'isoniazide.

Il sera donné par voie orale aux doses de 30 à 40 milligrammes par kilogramme et par jour.

Si cette voie est impossible, on rend improbable la bonne assimilation ; en raison des vomissements, on administrera le médicament par voie rectale : suppositoires, ou par voie intramusculaire.

Chez le grand enfant, les doses prescrites seront relativement plus faibles.

Pour la streptomycine, comprises entre 40 et 60 milligrammes par kilogramme et par jour, elles semblent suffisantes. Avec l'utilisation de l'isoniazide, des doses maximum de 1,50 à 2 grammes peuvent être prescrites. De toute façon, c'est beaucoup plus sur l'effet de l'isoniazide que l'on comptera.

On peut en donner de 20 à 30 milligrammes par kilogramme et par jour.

L'association de P.A.S. peut être utile en cas de résistances. Les perfusions intraveineuses lentes sont bien tolérées chez l'enfant. La perfusion quotidienne ou tous les deux jours sera d'un demi-flacon.

Enfin, on administrera systématiquement des anti-inflammatoires par voie orale de préférence. On donne 1 à 2 milligrammes par kilogramme et par jour de deltadehydrocortisone ; la dose maxima étant

donnée dès le début. On réduira celle-ci par la suite, progressivement et par paliers, de façon à terminer par moitié ou quart de milligramme par kilogramme et par jour. On évitera ainsi un phénomène de « rebond »

3° Seule la conduite thérapeutique en présence d'une RÉACTION MÉNINGÉE DISCRÈTE AU COURS DE LA PRIMO-INFECTION, découverte alors par la ponction lombaire systématique, est discutée.

En effet, tous les auteurs n'attachent pas la même importance à cette manifestation d'un processus tuberculeux qui peut devenir évolutif.

Ces réactions sont à considérer comme des méningites vraies, et doivent être traitées comme telles.

Il est, en effet, bien préférable de traiter une réaction qui aurait pu avorter spontanément, que de temporiser pour voir peut-être se déclencher à plus ou moins brève échéance une véritable méningite, qui nous demandera beaucoup plus d'efforts thérapeutiques.

Une réaction méningée très discrète lors d'une miliaire ne pose pas de problème.

Lorsque le cas se présente d'un liquide céphalo-rachidien un peu altéré au cours d'une primo-infection, il faut instituer un traitement semblable à celui d'une méningite tuberculeuse, doses et durée semblables.

Le problème était certes plus délicat avant l'isoniazide, parce que, considérer ces réactions comme des méningites, c'était pratiquer pendant plusieurs mois une thérapeutique locale fastidieuse, et qui n'était peut-être pas indispensable.

C'était cela ou rien, parce qu'un « petit traitement » risquait de provoquer des résistances microbiennes, qu'il aurait fallu vaincre s'il s'agissait d'une méningite, et qui, de toute façon, compromettrait le succès d'un éventuel traitement antituberculeux ultérieur.

Depuis l'isoniazide, le problème n'est plus le même, parce que se prononcer devant une réaction méningée discrète, pour une méningite tuberculeuse, n'engage plus à faire un traitement intra-rachidien. On donne des doses semblables d'isoniazide et de streptomycine, quitte à les arrêter un peu avant les douze ou quatorze mois nécessaires pour stabiliser une méningite vraie, lorsque la réaction cytochimique du liquide céphalo-rachidien cesse rapidement, ou à les continuer si le liquide a été long à se normaliser.

Voici une observation de cas avec hospitalisation courte.

— F. R., 4 ans, 14 kilogrammes, est hospitalisé le 22 janvier 1955 à la clinique des maladies infantiles du Prof. BERNHEIM (observation G. 1.537), pour une primo-infection. Celle-ci a commencé par une température à 38° tous les soirs, et par

un amaigrissement sans signes méningés. Notion de contagé tuberculeux massif par un voisin.

La radiographie découvre une adénopathie hilare gauche récente. Le tubage gastrique est positif. La ponction lombaire systématique ramène un liquide contenant :

79 éléments blancs par millimètre cube, dont :

77 % de lymphocytes,

7 % de polynucléaires,

16 % d'autres éléments ;

Albumine : 0,30 gr. ;

Sucre : 0,47 gr.

Chimie pratiquement normale, donc, mais cytologie déjà très évocatrice.

Cependant, l'examen direct du liquide ne montre pas de bacille de Koch après l'ultra-centrifugation.

Les cultures restent stériles.

Les inoculations de cobayes ne montrent, au bout d'un délai normal, aucune lésion tuberculeuse.

Enfin, l'électroencéphalogramme est venu confirmer qu'il s'agissait bien d'un début de méningocéphalite : souffrance cérébrale diffuse à prédominance postérieure.

L'enfant a rapidement guéri avec quelques injections intra-rachidiennes de streptomycine, et 200 milligrammes d'isoniazide par voie orale, associés à 1,50 gr. de streptomycine intramusculaire. Durée totale du traitement à l'hôpital : trois mois.

Alors qu'électroencéphalogramme et liquide céphalo-rachidien étaient normaux depuis un mois, l'enfant est parti en préventorium où l'on a continué son isoniazide. Nous l'avons revu récemment pour un bilan complet qui était négatif.

4° LA CHIRURGIE garde sa place au cours de la méningite tuberculeuse de l'enfant :

dans les formes pseudo-tumorales ;

dans les complications optochiasmatiques et visuelles ;

dans les altérations de la circulation du liquide céphalo-rachidien cérébral ;

Les résultats des interventions sont très satisfaisants lorsque l'évolution bacillaire est enrayée.

5° Enfin, la THÉRAPEUTIQUE DES SÉQUELLES est aussi à envisager lorsque des altérations psychomotrices et neurologiques persistent longtemps après la guérison :

— Rééducation orthopédique chez les enfants atteints d'une paralysie non régressive ;

— Rééducation caractérielle de ces enfants qui ont perdu l'habitude de vivre en famille ou en collectivités scolaires, c'est-à-dire de mener une vie normale.

CONCLUSIONS

L'étude des 200 cas de méningites tuberculeuses de l'enfant, observés depuis 1952, permet de dégager les éléments suivants :

I. — ETIOLOGIE.

C'est une affection encore fréquente bien que le nombre de cas traités diminue chaque année.

Le contagement est très souvent d'origine familiale et plus particulièrement paternelle.

Elle est, dans 70 % des cas, la première manifestation de l'infection tuberculeuse de l'enfant, ce qui permet de souligner l'importance de la recherche systématique de l'allergie tuberculinique.

Parmi les 30 % des enfants dont l'atteinte antérieure a été dépistée, les tuberculoses viscérales sont rares, les primo-infections ne sont pas traitées ou elles le sont mal.

Aucun cas de méningite tuberculeuse chez des enfants vaccinés au B.C.G. n'est à retenir.

Les méningites à bacilles bovins sont exceptionnelles : 2 cas seulement dans cette statistique.

L'âge de l'enfant joue un rôle important : la méningite tuberculeuse reste beaucoup plus fréquente chez l'enfant âgé de moins de 4 ans, parce qu'au-delà de cette limite, les primo-infections sont dépistées, ce qui souligne encore l'importance primordiale de l'exploration systématique de l'allergie tuberculinique surtout à l'âge préscolaire.

II. — LE DIAGNOSTIC en est facile.

Par la ponction lombaire systématique chez tout primo-infecté de moins de 4 ans et chez tout primo-infecté plus âgé présentant des signes cliniques anormaux.

Par la mise en évidence du bacille présent cependant dans 69 % des cas seulement dans cette statistique ; la négativité des recherches dans les 31 % des cas s'expliquant par l'action inopportune d'une thérapeutique antérieure ou par la pratique, désormais abandonnée, d'une seule inoculation au cobaye.

La radiographie pulmonaire, normale dans 23 % des cas, impose encore la nécessité de la ponction lombaire au moindre soupçon.

III. — LES RÉSULTATS DU TRAITEMENT, actuellement bien codifié, font état d'une mortalité globale encore importante, qui est surtout le fait du petit enfant. Il y a une très nette opposition entre les 8 % de décès du grand enfant et les 40 % de morts chez le petit enfant. D'où l'intérêt encore une fois souligné des tests cutanés systématiques fréquents chez les enfants âgés de moins de 4 ans.

IV. — LE PRONOSTIC fonctionnel est apprécié, d'un côté par le nombre important de séquelles entraînant un handicap : environ 20 % ; d'un autre côté par le nombre peu important de guérisons parfaites, sans aucune séquelle : 13 % ; le reste étant représenté par les décès : 25 % ; et les enfants présentant une séquelle aussi minime soit-elle qui n'est d'ailleurs pas forcément une gêne pour l'enfant : 42 %.

Ainsi, faut-il encore insister sur le diagnostic de la primo-infection d'abord, sur son traitement ensuite, enfin sur le diagnostic précoce de la méningite.

Vu :
Le Doyen
H. HERMANN.

Le Président de la Thèse
PROFESSEUR JEUNE.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Lyon, le 10 mars 1961.
Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
P. LOUIS.

BIBLIOGRAPHIE

Les ouvrages consultés pour vérifier certaines données de cette statistique sont les suivants :

- I. Assises Départementales de Médecine du Rhône. XXII^{me} session, 6 mars 1960.
Journal de Médecine de Lyon, n° 966, 5 mai 1960.
 - II. Assises Départementales sur les méningites tuberculeuses, « Les Assises de Médecine », n° 4, septembre 1960.
 - III. BERNHEIM. — Traitement de la méningite tuberculeuse de l'enfant. *Pédiatrie*, Tome V, Numéro 4, p. 533, 1950.
 - IV. FOUQUET (J.). — La méningite tuberculeuse et son traitement. Doin 1960.
 - V. MONNET. — Modalités actuelles du traitement de la méningite tuberculeuse. *Revue Lyonnaise de Médecine*, juin 1956.
 - VI. ROBERT-ROUGIER (M.). — Contribution à l'étude du pronostic des méningites tuberculeuses de l'enfant. Thèse, Lyon, 1954.
-

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	13
CHAPITRE PREMIER. — ETIOLOGIE :	
I. Contage	15
II. Situation de la méningite dans la maladie tuberculeuse.....	15
III. Situation des 200 cas.....	24
IV. Le bacille contaminateur.....	28
CHAPITRE II. — ELÉMENTS DE DIAGNOSTIC :	
I. Etude du délai de diagnostic.....	33
II. La séméiologie clinique.....	34
III. La séméiologie paraclinique.....	35
IV. La ponction lombaire.....	38
CHAPITRE III. — LES MOYENS THÉRAPEUTIQUES UTILISÉS DANS NOS 200 CAS :	
I. Historique rapide.....	42
II. La streptomycine.....	44
III. Le P. A. S.....	45
IV. L'isoniazide	48
V. Les corticoïdes.....	57
VI. Les moyens chirurgicaux.....	61
CHAPITRE IV. — LES RÉSULTATS THÉRAPEUTIQUES DANS NOS 200 CAS :	
I. Les décès.	62
II. Les survivants.....	70
Tableaux résumés.....	75
III. Enseignement de ces résultats.....	86
CHAPITRE V. — ELÉMENTS DE PRONOSTIC DE LA MÉNINGITE EN FONCTION DE NOS 200 CAS.....	
	101
CHAPITRE VI. — SYNTHÈSE : INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES.....	
	105
CONCLUSIONS	
	111
BIBLIOGRAPHIE	
	113

